



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS FÍSICAS MATEMÁTICAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

**NOVA METODOLOGIA DE BROMAÇÃO DOS ADUTOS DE MORITA-BAYLIS-
HILLMAN E SUA UTILIZAÇÃO COMO INTERMEDIÁRIOS SINTÉTICOS NA
PREPARAÇÃO DE HETEROCICLOS**

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO SUBMETIDO À UNIVERSIDADE FEDERAL
DE SANTA CATARINA PARA OBTENÇÃO DO GRAU DE BACHAREL EM QUÍMICA

ACADÊMICO: **MISAEEL FERREIRA**
ORIENTADOR: Prof. Dr. **MARCUS MANDOLESÍ SÁ**

Florianópolis - SC, Novembro de 2008

MISAEEL FERREIRA

Trabalho de Conclusão do Curso de Bacharelado em Química, realizado durante os semestres de 2008.1 a 2008.2, no Laboratório de Metodologia e Síntese Orgânica (LAB 302), Departamento de Química da Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC. Apresentado à disciplina QMC5512 – Estágio II, como requisito parcial para obtenção do grau de Bacharel em Química.

Coordenadora de Estágio: Prof^ª. Dra. Inês Maria Costa Brighente

Orientador do Estágio: Prof. Dr. Marcus M. Sá

*"Dedico este trabalho aos meus pais
e meus irmãos pelo amor, carinho,
apoio e por acreditarem em mim
durante todos os momentos da minha
vida."*

*“O sucesso nasce do querer, da
determinação e persistência em se
chegar a um objetivo. Mesmo não
atingindo o alvo, quem busca e vence
obstáculos, no mínimo fará coisas
admiráveis.”*

José de Alencar

AGRADECIMENTOS

- Agradeço primeiramente a Deus pela saúde.
- A meus pais Nelson Ferreira e Dalmi Ferreira, pela educação, amor, carinho e paciência que tiveram durante toda minha vida.
- Ao meu irmão Rozalvo Ferreira pelo companheirismo, incentivo e apoio proporcionado durante todo esse tempo.
- Às minhas irmãs Rosane Ferreira e Miria Ferreira pelo incentivo, amor e carinho.
- Ao Prof. Dr. Marcus M. Sá, pela oportunidade que me ofereceu, pela paciência, pelo apoio e pela bagagem enorme de conhecimentos que me concedeu.
- Aos colegas do LAB 302, Luciano Fernandes (Gaúcho), Tula, Lidiane, Gustavo, Luciana (Luca), Sandro, Luciano Silva e ao Prof. Dr. Antônio C. Joussef.
- Aos meus colegas de graduação Rodrigo, Nana, Mirella, Julio, Fernanda, Carol, Renatinha, Pati, Gabi, Viévi, Alexandre, Diego, Fernando (Queijinho) e Robson pela amizade.
- À Universidade Federal de Santa Catarina, ao Departamento de Química e à Central de Análises.
- Aos funcionários da Central de Análise pela paciência, em especial Marta, Marcilene, Eliane, Ângelo e Marcelo (Bigode).
- Ao CNPq, pela confiança em mim depositada, através da concessão de bolsas de Iniciação Científica.
- E por fim, Àquele que está sempre comigo, Deus.

Índice Analítico

1. RESUMO.....	1
2. INTRODUÇÃO.....	2
2.1. Reação de Morita-Baylis-Hillman.....	3
2.2. Métodos para preparação de brometos alílicos a partir dos α -metileno- β -hidroxi ésteres 5	4
2.3. Utilização dos brometos alílicos 7 em síntese.....	5
3. JUSTIFICATIVAS.....	7
4. OBJETIVOS.....	8
4.1. Gerais.....	8
4.2. Específicos.....	8
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	10
5.1. Preparação dos α -metileno- β -hidroxi ésteres 5	10
5.2. Preparação dos (Z)-2-(bromometil)-2-alcenoatos 7	11
5.3. Alquilação de β -cetoésteres empregando os brometos alílicos 7 como eletrófilos.....	17
5.4. Reações testes para a preparação de heterociclos a partir de 40 e 41a	20
6. PARTE EXPERIMENTAL.....	24
6.1. Instrumentação e reagentes.....	24
6.2. Método de preparação dos α -metileno- β -hidroxi ésteres 5 (produtos da reação de MBH).....	25
6.3. Métodos de preparação dos brometos alílicos 7	26
6.4. Método para preparação dos produtos alquilados 40 e 41a	27
6.5. Dados espectroscópicos da δ -lactona 44a	29
6.6. Dados espectroscópicos do enaminoéster 50a	29
6.7. Dados espectroscópicos do ceto-ácido 47d	29
7. CONCLUSÕES.....	29
8. PERSPECTIVAS FUTURAS.....	30
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	32
10. Anexos.....	35

Índice de Esquemas

Esquema 1	Mecanismo da reação de MBH.....	3
Esquema 2	Reação para preparação dos α -metileno- β -hidroxi ésteres 5	3
Esquema 3	Reações para reparação dos brometos alílicos 7 e 8 utilizando CuBr ₂ adsorvido em sílica.....	4
Esquema 4	Métodos de preparação de brometos alílicos 7	5
Esquema 5	Síntese de (<i>E</i>)-3-benzilidenocromanonas 10	6
Esquema 6	Síntese de azidas alílicas 13 , tiocianatos alílicos 14 e 1,3-tiazin-4-onas 15 a partir dos brometos alílicos 7	6
Esquema 7	Preparação de 2-amino-2,3-dihidrobenzofuranos 20 e derivados de naftaleno 21	7
Esquema 8	Proposta geral para a preparação dos (<i>Z</i>)-2-(bromometil)-2-alcenoatos 7 utilizando sais de bromo em meio ácido.....	8
Esquema 9	Esquema geral proposto para a preparação das δ -lactonas 25 e 26 e das δ -lactamas 27 e 28	9
Esquema 10	Síntese dos α -metileno- β -hidroxi ésteres 5	10
Esquema 11	Esquema reacional para preparação do brometo alílico 7a	11
Esquema 12	Reação de formação das alil acetamidas isoméricas 33a e 34a	13
Esquema 13	Mecanismo para formação das alil acetamidas isoméricas 33a e 34a	14
Esquema 14	Preparação dos (<i>Z</i>)-2-(bromometil)-2-alcenoatos 7	15
Esquema 15	Metodologias para alquilação regioseletiva do acetoacetato de etila (39).....	17
Esquema 16	Mecanismo para formação dos produtos de alquilação 40	18
Esquema 17	Mecanismo para formação do produto de alquilação 41a	18
Esquema 18	Reação teste para a preparação da δ -lactona 44a	20
Esquema 19	Reação de hidrólise e descarboxilação do produto alquilado 40d	21
Esquema 20	Reação de hidrólise do produto alquilado 41a	22
Esquema 21	Reações testes para a preparação dos enaminoésteres 50a e 51a	23
Esquema 22	Esquema reacional (perspectivas futuras).....	31

Índice de Tabelas

Tabela 1	Síntese dos α -metileno- β -hidroxi ésteres 5	10
Tabela 2	Reações testes para bromação do α -metileno- β -hidroxi éster 5a	12
Tabela 3	Reações de bromação dos α -metileno- β -hidroxi ésteres 5	15
Tabela 4	Reações testes para alquilação do acetoacetato de etila (39) com o (<i>Z</i>)-2-(bromometil)-2-alcenoato 7a em acetona.....	17
Tabela 5	Reações testes para alquilação do acetoacetato de etila (39) com (<i>Z</i>)-2-(bromometil)-2-alcenoatos 7	19
Tabela 6	Reações testes para preparação dos enaminoésteres 50a e 51a	23

Siglas e Abreviaturas

DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octano
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DMAP	4-(<i>N,N</i> -Dimetil)aminopiridina
TFA	Ácido trifluoroacético
<i>p</i> -TsOH	Ácido <i>p</i> -toluenossulfônico
CHN	Análise elementar
TFAA	Anidrido trifluoroacético
Ap.	Aparente
ArH	Benzeno
Br(Me) ₂ S ⁺ Br ⁻	Brometo de bromo(dimetil)sulfônio
NBS	<i>N</i> -Bromosuccinimida
PhCl	Clorobenzeno
Conc.	Concentrado
Conv.	Conversão
CCD	Cromatografia em Camada Delgada
DMF	Dimetilformamida
Me ₂ S	Dimetilsulfeto
d	Dubleto
dd	Duplo dubleto
ddd	Duplo duplo dubleto
dq	Duplo quarteto
Et	Etil
eq.	Equivalente(s)
Ph	Fenil
PhOH	Fenol
HMTA	Hexametenotetramina
IV	Infravermelho
Me	Metil
NMM	<i>N</i> -Metilmorfolina
MBH	Morita-Baylis-Hillman
m	Múltiplo
p.	Página

P.f.	Ponto de fusão
q	Quarteto
qtt	Quinteto
Rend.	Rendimento
RMN- ¹³ C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono
RMN- ¹ H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
Sat.	Saturado(a)
sxt	Sexteto
t.a.	Temperatura ambiente
THF	Tetra-hidrofurano
TMS	Tetrametilsilano
Et ₃ N	Trietilamina
t	Tripleto

1. RESUMO

Neste trabalho será apresentada uma nova metodologia sintética simples e eficiente para a preparação de (*Z*)-2-(bromometil)-2-alcenoatos a partir de α -metileno- β -hidroxi ésteres, utilizando sais de bromo em meio ácido, e sua utilização como intermediários sintéticos em estudos para a preparação de heterociclos.

Inicialmente foi realizado um extenso estudo utilizando o 3-fenil-3-hidroxi-2-metilenopropanoato de metila em reações com diferentes sais de bromo (LiBr, NaBr ou KBr) em meio ácido (H_2SO_4 , H_3PO_4 ou *p*-TsOH) em uma variedade de solventes (acetona, acetonitrila ou THF). Com base neste estudo, a reação para a preparação do (*Z*)-2-(bromometil)-3-fenil-2-propenoato de metila foi otimizada com a utilização de 2,0 eq. de LiBr e 2,5 eq. de H_2SO_4 em acetonitrila à temperatura ambiente.

Esta condição foi então estendida para outros α -metileno- β -hidroxi ésteres possuindo diferentes substituintes. As reações utilizando α -metileno- β -hidroxi ésteres substituídos com grupos doadores de elétrons ocorrem em tempos reacionais curtos (0,5-1 h) e altos rendimentos (74-95%). Nestes casos, a utilização de 1,1 eq. de LiBr e 2,5 eq. de H_2SO_4 também fornece os respectivos (*Z*)-2-(bromometil)-2-alcenoatos de forma eficiente.

Já nas reações utilizando α -metileno- β -hidroxi ésteres substituídos com grupos retiradores de elétrons a transformação se processa mais lentamente (2-24 h), porém ainda em rendimentos elevados (80-91%). No entanto, observou-se que o uso de 4,0 eq. de LiBr e 5,0 eq. de H_2SO_4 em acetonitrila leva à formação dos respectivos (*Z*)-2-(bromometil)-2-alcenoatos em tempos reacionais menores (3-5 h) e também em bons rendimentos (75-91%).

Estes (*Z*)-2-(bromometil)-2-alcenoatos foram utilizados como eletrófilos em reações para a alquilação do acetoacetato de etila em meio básico (DABCO, DBU ou K_2CO_3) e foi observado que dependendo da base utilizada é possível obter produtos de alquilação regioseletiva (63-94%). Esses produtos multifuncionalizados foram utilizados como intermediários em reações testes visando à preparação de heterociclos como δ -lactonas e δ -lactamas a partir de ciclizações intramoleculares.

2. INTRODUÇÃO

A busca crescente por novas substâncias possuindo propriedades químicas, físicas e biológicas de interesse científico e tecnológico vem contribuindo significativamente para o avanço da Síntese Orgânica no mundo contemporâneo. Compostos orgânicos de origem sintética são empregados na preparação e formulação de diversos produtos e bens de consumo, como fármacos, alimentos, artigos de higiene, insumos agrícolas e materiais de uso doméstico ou industrial.¹

A Síntese Orgânica participa ativamente deste processo, através do desenvolvimento de reagentes e rotas sintéticas mais eficientes para o acesso a substâncias contendo estruturas complexas e propriedades ainda inéditas.^{2,3} Novas estratégias de síntese fundamentadas nos paradigmas da Química Verde⁴⁻⁶ utilizam metodologias simples, condições reacionais brandas, alta economia atômica, reagentes e produtos atóxicos e geração mínima de resíduos com reduzido impacto ambiental.

A reação de Morita-Baylis-Hillman (MBH)⁷⁻¹² entre acrilatos e aldeídos é um alvo atraente para muitos estudos sintéticos, visto que esta reação emprega substratos de fácil acesso e condições simples, possui excelente economia atômica (todos os átomos dos substratos estão presentes na estrutura do produto) e dispensa o uso de metais pesados e reagentes instáveis.

Dentro deste contexto, a reação de MBH tem sido extensivamente utilizada em síntese orgânica, pois os α -metileno- β -hidroxi ésteres formados são compostos densamente funcionalizados e podem ser utilizados como blocos construtores na síntese de produtos naturais e substâncias bioativas.⁷⁻¹² Os α -metileno- β -hidroxi ésteres também podem ser utilizados para preparação de derivados (Z)-2-(bromometil)-2-alcenoatos,¹³⁻²¹ intermediários avançados na preparação de heterociclos e de vários outros compostos orgânicos naturais e de interesse biológico.²²⁻³¹

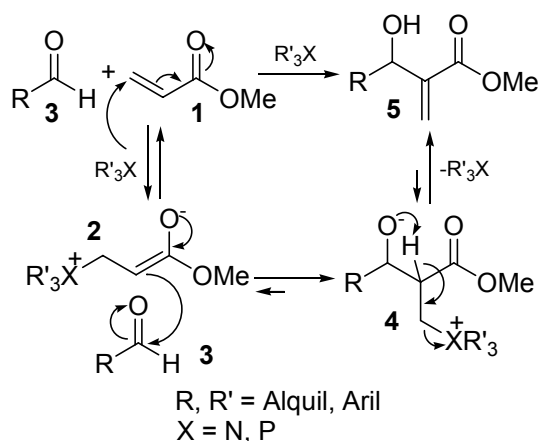
Visando entender e avaliar a reatividade dos produtos da reação de MBH, bem como a síntese de compostos inéditos, este trabalho teve como proposta desenvolver uma nova metodologia sintética para a preparação dos (Z)-2-(bromometil)-2-alcenoatos por meio da utilização de reagentes simples, baratos e de fácil acesso e sua posterior utilização como intermediários na síntese de heterociclos.

2.1. Reação de Morita-Baylis-Hillman

Os produtos da reação de MBH são formados a partir da reação entre um composto carbonílico α,β -insaturado e um aldeído, catalisada por um reagente fortemente nucleofílico.⁷⁻¹²

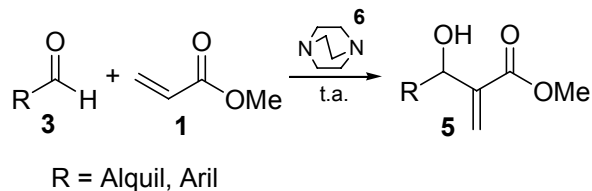
A reação apresenta alta versatilidade, podendo-se utilizar diversos alcenos ativados incluindo ésteres, amidas, nitrilas e cetonas α,β -insaturadas com diferentes eletrófilos (aldeídos, cetonas, iminas, etc.).

Várias propostas mecanísticas para a reação de MBH já foram reportadas,⁹⁻¹² no entanto, o mecanismo comumente aceito envolve o ataque nucleofílico da espécie catalítica XR'_3 sobre o carbono β do alceno ativado **1**, com formação de um intermediário zwitteriônico **2**, considerada como a etapa lenta da reação. Este intermediário **2** ataca nucleofilicamente o carbono carbonílico do aldeído **3**, formando um segundo derivado zwitteriônico **4**, o qual é convertido aos α -metileno- β -hidroxi ésteres **5** (Esquema 1).⁸



Esquema 1: Mecanismo da reação de MBH.

A reação utilizada neste trabalho para formação dos α -metileno- β -hidroxi ésteres **5** ocorre entre aldeídos **3** e acrilato de metila (**1**), catalisada por 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO **6**, Esquema 2).^{7,8}



Esquema 2: Reação para preparação dos α -metileno- β -hidroxi ésteres **5**.

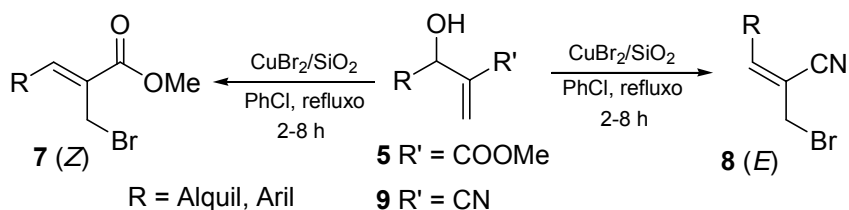
Estes α -metileno- β -hidroxi ésteres **5** têm sido utilizados como precursores para a preparação de intermediários avançados, como (*Z*)-2-(bromometil)-2-alcenoatos.

2.2. Métodos para preparação de brometos alílicos a partir dos α -metileno- β -hidroxi ésteres **5**

A preparação de brometos alílicos **7** a partir dos α -metileno- β -hidroxi ésteres **5** é muito bem reportada na literatura. Entretanto, as metodologias descritas para a preparação de brometos alílicos a partir dos álcoois **5** geralmente estão associadas à utilização de reagentes tóxicos, corrosivos ou instáveis, necessidade de preparação prévia de catalisadores, além de longos tempos de reação ou baixos rendimentos.¹³⁻²¹

Estas reações podem ocorrer utilizando os correspondentes α -metileno- β -hidroxi ésteres **5** na presença de ácidos fortes,^{13,14} ou empregando sais de bromo suportados, como CuBr₂ adsorvido em sílica,¹⁵ brometos de lítio, potássio ou sódio em NaHSO₄.SiO₂¹⁶ ou NaBr em Montmorilonita KSF.¹⁷ Outros métodos utilizam *N*-bromosuccinimida (NBS) em dimetilsulfeto¹⁸ ou MgBr₂ na presença de anidrido acético em THF.¹⁹

Foucaud e colaboradores¹⁵ descreveram a utilização de CuBr₂ adsorvido em sílica como uma alternativa na preparação dos brometos alílicos **7** e **8**, a partir dos α -metileno- β -hidroxi ésteres **5** ou nitrilas **9**, sob refluxo (2 a 8 h) em clorobenzeno (Esquema 3).

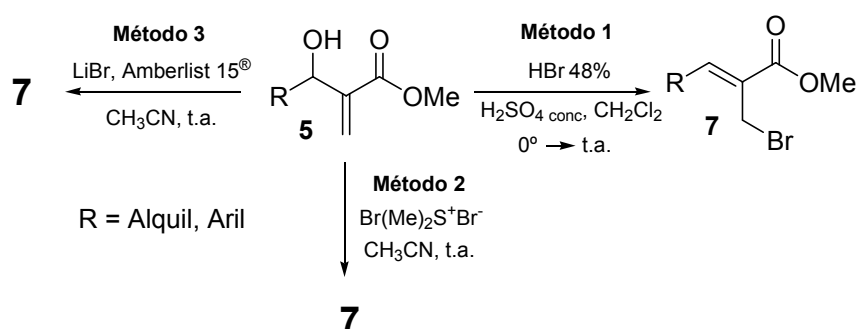


Esquema 3: Reações para preparação dos brometos alílicos **7** e **8** utilizando CuBr₂ adsorvido em sílica.

Apesar da utilização de condições relativamente drásticas, um dos métodos mais utilizados para conversão dos α -metileno- β -hidroxi ésteres **5** em seus respectivos brometos alílicos **7** é descrito por Hoffman e colaboradores.¹³ A reação é realizada utilizando HBr 48% e H₂SO₄ (conc.) em diclorometano, fornecendo como produtos olefinas trissubstituídas com estereoquímica da dupla ligação definida (*Z*) em bons rendimentos (Esquema 4; Método 1).^{13,14}

Recentemente, Das e colaboradores²⁰ reportaram a preparação dos brometos alílicos **7** em bons rendimentos a partir da reação dos álcoois **5** com $\text{Br}(\text{Me})_2\text{S}^+\text{Br}^-$ (previamente preparado a partir de Me_2S e Br_2) em acetonitrila (Esquema 4; Método 2).

Uma metodologia mais branda para a preparação dos brometos alílicos **7** foi desenvolvida recentemente pelo nosso grupo de pesquisa.²¹ A reação é realizada a partir dos α -metileno- β -hidroxi ésteres **5** e brometo de lítio na presença de Amberlist 15[®] em acetonitrila à temperatura ambiente, mas esta metodologia apresenta baixos rendimentos quando são utilizados α -metileno- β -hidroxi ésteres **5** com substituintes retiradores de elétrons (Esquema 4; Método 3).

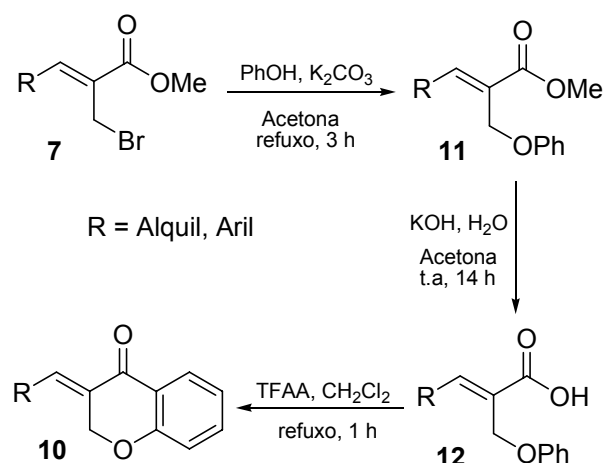


Esquema 4: Métodos de preparação dos brometos alílicos **7**.

2.3. Utilização dos brometos alílicos **7** em síntese

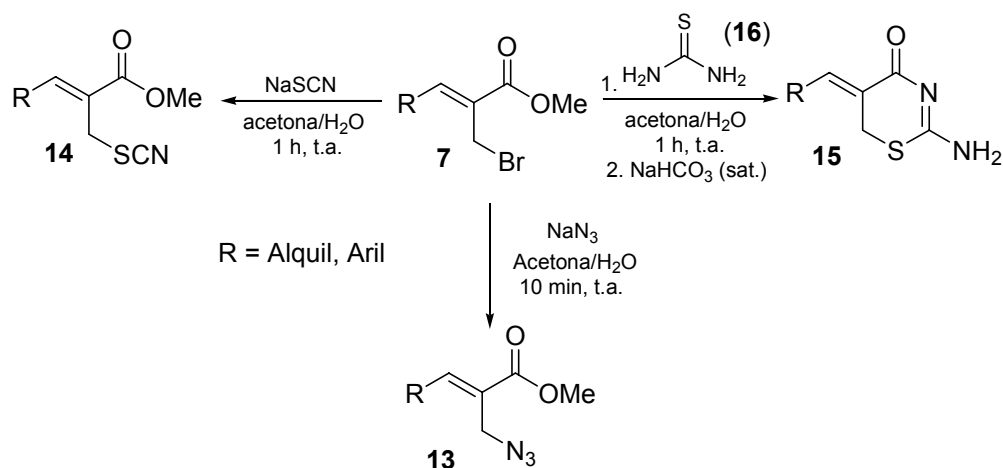
Os brometos alílicos **7** derivados da reação de MBH têm sido muito utilizados como intermediários avançados em síntese orgânica para a preparação de compostos biologicamente ativos,^{14,18,22} bem como na síntese de β -lactamas,¹³ β -amino ésteres,²³ *N*-tosilaziridinas²⁴ e pirrolidinas.^{25,26}

Basavaiah e colaboradores²² descreveram a utilização de diferentes brometos alílicos **7** como precursores na síntese de (*E*)-3-benzilidenocromanonas **10**, importantes compostos com atividade fungicida (Esquema 5).



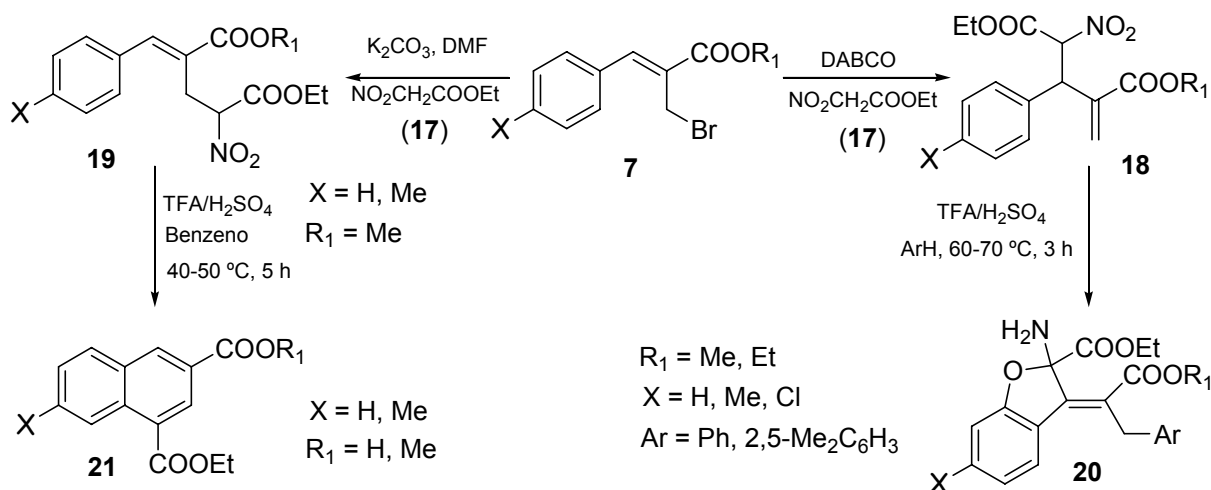
Esquema 5: Síntese de (*E*)-3-benzilidenocromanonas **10**.

Algumas publicações relatam a importância dos brometos alílicos **7** como intermediários na síntese de novos compostos. Recentemente, nosso grupo de pesquisa reportou o desenvolvimento de um método simples e eficaz para a preparação de azidas alílicas **13**,²¹ tiocianatos alílicos **14** e 1,3-tiazin-4-onas **15**,²⁷ em bons rendimentos e sob condições reacionais extremamente brandas, utilizando os respectivos brometos alílicos **7** como precursores (Esquema 6).



Esquema 6: Síntese de azidas alílicas **13**, tiocianatos alílicos **14** e 1,3-tiazin-4-onas **15** a partir dos brometos alílicos **7**.

No entanto, reações de alquilação entre os brometos alílicos **7** e compostos contendo hidrogênios metilênicos ácidos têm sido pouco exploradas.²⁸⁻³¹ Recentemente, Kim e colaboradores²⁹ reportaram a alquilação regioseletiva do nitroacetato de etila (**17**) com brometos alílicos **7** e posterior transformação dos intermediários alquilados γ -nitrocarbonil **18** e **19** nos respectivos derivados de 2-amino-2,3-dihidrobenzofuranos **20** e de naftaleno **21** mediante reação com TFA/H₂SO₄ em solventes aromáticos (Esquema 7).



Esquema 7: Preparação de 2-amino-2,3-dihidrobenzofuranos **20** e derivados de naftaleno **21**.

3. JUSTIFICATIVAS

A preparação de compostos orgânicos contendo anéis heterocíclicos é de grande importância em síntese orgânica, pois estes compostos geralmente apresentam propriedades de interesse científico e/ou tecnológico. Portanto, a busca por intermediários avançados para serem utilizados como precursores de heterociclos constitui um dos grandes desafios da síntese orgânica moderna.

Dentro deste contexto, a reação de MBH, que emprega substratos de fácil acesso, condições simples, possui excelente economia atômica e dispensa o uso de metais pesados e reagentes instáveis, é de grande importância, visto que os α -metileno- β -hidroxi ésteres **5** (adutos de MBH) formados são substratos multifuncionalizados que podem ser utilizados como precursores de heterociclos.¹²

Sendo assim, torna-se necessário realizar estudos visando o desenvolvimento de metodologias simples e eficazes para a preparação de intermediários sintéticos avançados como, por exemplo, (*Z*)-2-(bromometil)-2-alcenoatos **7** a partir dos α -metileno- β -hidroxi ésteres

5, bem como, estudos visando a preparação de heterociclos como δ -lactonas e δ -lactamas a partir dos brometos **7**, visto que estes heterociclos podem ser encontrados em diversos sistemas que ocorrem na natureza e em moléculas com atividade biológica.³²⁻³⁵

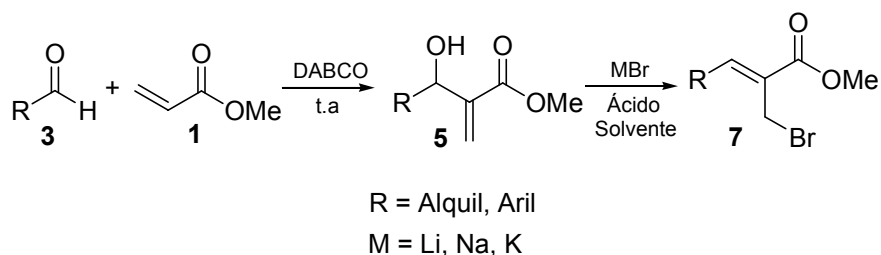
4. OBJETIVOS

4.1. Gerais

- 1 Desenvolver uma metodologia sintética simples e eficiente para a preparação dos (*Z*)-2-(bromometil)-2-alcenoatos **7** a partir dos α -metileno- β -hidroxi ésteres **5**, bem como estudar a reatividade dos brometos alílicos **7** como intermediários na preparação de heterociclos.

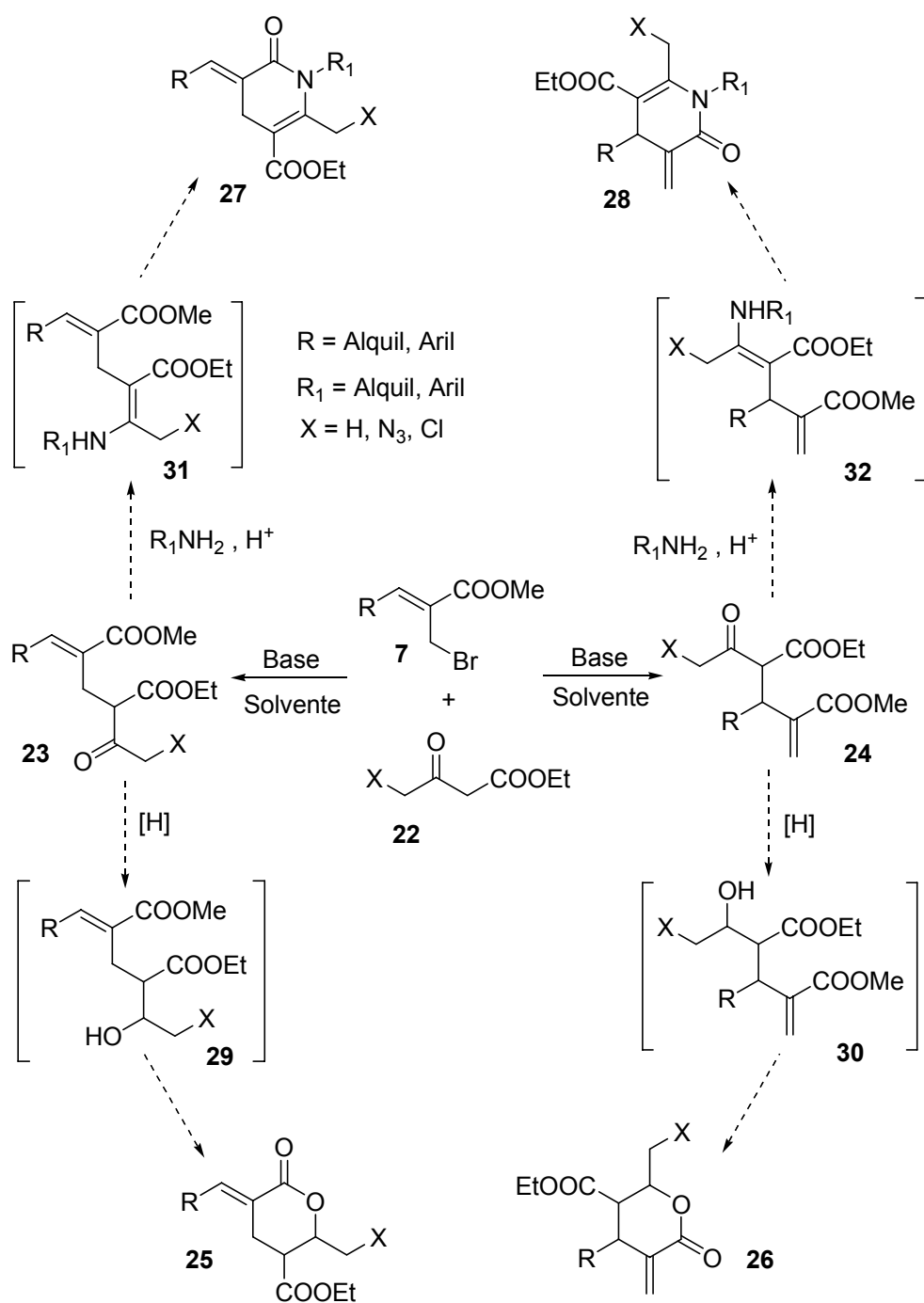
4.2. Específicos

- 1 Preparar os α -metileno- β -hidroxi ésteres **5** (adutos de Morita-Baylis-Hillman), conforme métodos descritos na literatura (Esquema 8).
- 2 Testar a reatividade dos α -metileno- β -hidroxi ésteres **5** em reações com diferentes sais de bromo em meio ácido visando a preparação dos brometos **7** (Esquema 8).



Esquema 8: Proposta geral para a preparação dos (*Z*)-2-(bromometil)-2-alcenoatos **7** utilizando sais de bromo em meio ácido.

- 3 Estudar a regiosseletividade de reações de alquilação entre β -cetoésteres **22** e (*Z*)-2-(bromometil)-2-alcenoatos **7** em função da base empregada (Esquema 9).
- 4 Utilizar os produtos das reações de alquilação **23** e **24** na preparação de heterociclos como as δ -lactonas **25** e **26** e δ -lactamas **27** e **28** (Esquema 9).

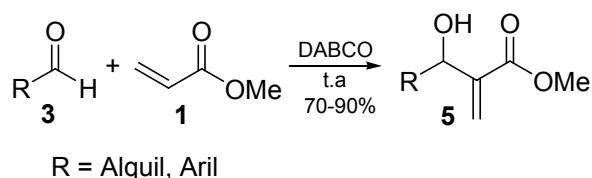


Esquema 9: Esquema geral proposto para a preparação das δ -lactonas **25** e **26** e das δ -lactamas **27** e **28**.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1. Preparação dos α -metileno- β -hidroxi ésteres **5**

Os α -metileno- β -hidroxi ésteres **5** (produtos da reação de MBH), foram preparados em bons rendimentos após a reação dos correspondentes aldeídos **3** com acrilato de metila (**1**) catalisada por DABCO (**6**), conforme procedimento descrito na literatura (Esquema 10, Tabela 1, Método 6.2, p. 25).^{7,8}



Esquema 10: Síntese dos α -metileno- β -hidroxi ésteres **5**.

Tabela 1: Síntese dos α -metileno- β -hidroxi ésteres **5**.

Produto	R	Tempo (dias)	Rendimento (%) ^a	Característica	P.f. (°C)	Ref.
5a	C ₆ H ₅	8	88	Óleo amarelo	-	36
5b	2-C ₁₀ H ₇	3	85	Sólido branco	98,0-99,0	37
5c	3-NO ₂ C ₆ H ₄	2	90	Óleo amarelo	-	38
5d	4-NO ₂ C ₆ H ₄	2	90	Óleo amarelo	-	39
5e	2-ClC ₆ H ₄	4	85	Óleo incolor	-	(inérito)
5f	4-ClC ₆ H ₄	5	90	Óleo incolor	-	40
5g	2,4-(Cl) ₂ C ₆ H ₃	7	90	Óleo amarelo	-	39
5h	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	30	70	Sólido branco	60,1-60,9	36
5i	3,4-(CH ₃ O) ₂ C ₆ H ₃	50	7	Óleo amarelo	-	(inérito)
5j	3,4-(OCH ₂ O)C ₆ H ₃	30	70	Óleo amarelo	-	40
5k	CH ₃	7	80	Óleo incolor	-	18
5l	CH ₃ CH ₂	5	75	Óleo incolor	-	40

a) Rendimento obtido após purificação por cromatografia em coluna utilizando como eluente hexano/acetato de etila (9:1).

Na maioria dos casos foram obtidos bons rendimentos e alta pureza após purificação. No entanto, quando foram feitas reações com aldeídos **3** substituídos com grupos doadores de elétrons (**5h-j**), percebe-se que a reação se processa mais lentamente (30-50 dias), como esperado, pois grupos doadores de elétrons tornam a carbonila do aldeído menos eletrofílica. Além disso, a reação para a preparação do composto 3-(3',4'-dimetoxifenil)-3-hidroxi-2-metilenopropanoato de metila (**5i**), mesmo após 50 dias, forneceu um rendimento reacional que não ultrapassou 7%.

Por outro lado, nas reações com aldeídos **3** substituídos com grupos retiradores de elétrons (**5c-g**), notou-se que a reação se processa mais rapidamente (2-7 dias), e com melhores rendimentos, o que está de acordo com a reatividade dos aldeídos, pois grupos retiradores de elétrons tornam a carbonila mais eletrofílica.

Todos os α -metileno- β -hidroxi ésteres **5** foram caracterizados e comparados com os dados descritos na literatura.^{18,36-40} Já os álcoois **5** inéditos, foram caracterizados por IV, RMN-¹H e RMN-¹³C (Parte Experimental, p. 25-26).

Todos os espectros de infravermelho obtidos para os α -metileno- β -hidroxi ésteres **5** apresentaram bandas características da deformação axial de O-H na região de 3267-3496 cm⁻¹. Observou-se também uma banda de estiramento do grupamento C=O de ésteres conjugados na região de 1714-1734 cm⁻¹ e uma banda correspondente à ligação olefínica C=C, cujo estiramento ocorre na região de 1612-1645 cm⁻¹.

A análise dos espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN-¹H) apresenta um singlete na região de 3,56-3,78 ppm, correspondente aos hidrogênios metoxílicos (H₃CO) de éster. Pode-se observar também, sinais característicos de hidrogênios carbinólicos (H-C-O) na região de 4,19-5,93 ppm. Ainda foi observado dois singletos na região de 5,66-6,20 ppm e em 6,03-6,40 ppm, respectivos aos hidrogênios ligados ao carbono olefínico (=CH₂).

Os α -metileno- β -hidroxi ésteres **5** foram utilizados como material de partida em um estudo que possibilitou o desenvolvimento de uma nova metodologia para preparação dos brometos alílicos **7**.

5.2. Preparação dos (Z)-2-(bromometil)-2-alcenoatos **7**

Em seguida foram testadas diferentes condições reacionais objetivando desenvolver uma nova metodologia para preparação dos brometos alílicos **7** a partir dos α -metileno- β -hidroxi ésteres **5**, utilizando sais de bromo na presença de diferentes ácidos e solventes. Em todos os testes realizados, o álcool **5a** foi utilizado como substrato modelo (Esquema 11, Tabela 2).



Esquema 11: Esquema reacional para preparação do brometo alílico **7a**.

Tabela 2: Reações testes para bromação do α -metileno- β -hidroxi éster **5a**.

Entrada	Solvente	MBr (eq.)	Ácido (eq.)	Tempo (h)	Conversão (%)^a
a	CH ₃ CN	-	HBr (5,0)	24	8
b	CH ₃ CN	LiBr (1,1)	H ₂ SO ₄ (1,0)	1	66
c	CH ₃ CN	LiBr (2,0)	H ₂ SO ₄ (1,0)	1	78
d	CH ₃ CN	LiBr (1,1)	H ₂ SO ₄ (2,0)	1	90
e	CH ₃ CN	LiBr (2,0)	H ₂ SO ₄ (2,0)	1	85
f	CH₃CN	LiBr (2,0)	H₂SO₄ (2,5)	1	100
g	CH ₃ CN/H ₂ O (3:1)	LiBr (2,0)	H ₂ SO ₄ (2,5)	1,5	0
h	Acetona	LiBr (2,0)	H ₂ SO ₄ (2,5)	1,5	50
i	Acetona/H ₂ O (3:1)	LiBr (2,0)	H ₂ SO ₄ (2,5)	1,5	0
j	THF	LiBr (2,0)	H ₂ SO ₄ (2,5)	1,5	5
k	CH ₃ CN	LiBr (2,0)	<i>p</i> -TsOH (2,0)	7	70
l	CH ₃ CN	LiBr (2,0)	H ₃ PO ₄ (2,5)	24	10
m	CH ₃ CN	NaBr (2,0)	H ₂ SO ₄ (2,5)	1	75 ^b
n	CH ₃ CN	KBr (2,0)	H ₂ SO ₄ (2,5)	5	38 ^c
o	CH ₃ CN	-	H ₂ SO ₄ (2,5)	0,15	0 ^d

a) Conversão do álcool **5a** para o brometo **7a** determinada por RMN-¹H; b) Formação de 25% dos subprodutos alil acetamidas isoméricas **33a:34a** (1,5:1); c) Formação de 62% dos subprodutos alil acetamidas isoméricas **33a:34a** (1,5:1); d) Formação de 100% das alil acetamidas isoméricas **33a:34a** (1,5:1).

Inicialmente, foi realizada uma reação teste utilizando o álcool **5a** na presença unicamente de HBr em acetonitrila, e observou-se que mesmo após 24 horas de reação a conversão do álcool **5a** para o respectivo brometo alílico **7a** foi muito pequena (entrada **a**).

A baixa conversão observada com o uso de HBr (entrada **a**) propiciou o início de experimentos testes utilizando sais de bromo em meio ácido. As reações foram efetuadas utilizando o α -metileno- β -hidroxi éster **5a** na presença de LiBr e H₂SO₄ em acetonitrila e a conversão do álcool **5a** no respectivo brometo alílico **7a** foi acompanhada por meio da análise dos espectros de RMN-¹H (entradas **b-f**).

Observou-se assim, que a conversão do álcool **5a** ao respectivo brometo alílico **7a** depende da concentração de H₂SO₄ no meio reacional (entradas **b-f**). Desta forma, a reação que apresentou maior conversão do álcool **5a** para o brometo **7a** ocorreu quando foram utilizados 2,0 eq. de LiBr e 2,5 eq. de H₂SO₄ (entrada **f**).

Foram testadas ainda, reações na presença de outros solventes (acetona e THF) ou misturas de solventes (acetonitrila/H₂O ou acetona/H₂O) (entradas **g-j**). Quando foram utilizadas misturas de solvente/H₂O (3:1), mesmo após 1,5 horas de reação, não foi observada formação do brometo alílico **7a** (entradas **g,i**). No entanto, nas reações utilizando acetona ou THF como

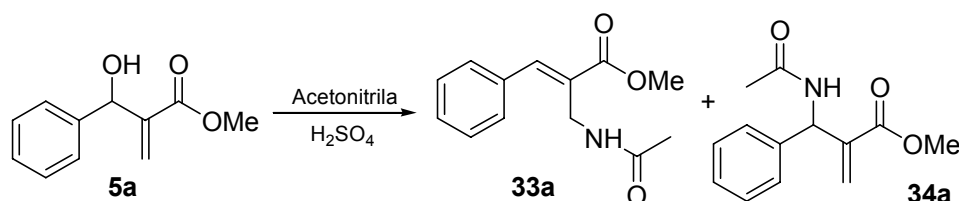
solventes reacionais, pôde-se observar que após 1,5 horas houve respectivamente 50% e 5% de conversão do álcool **5a** para o brometo **7a** (entradas **h,j**).

Após observar que o melhor solvente reacional para a reação em estudo foi acetonitrila, foram efetuadas reações testes utilizando ácidos mais brandos (*p*-TsOH e H₃PO₄), objetivando substituir o H₂SO₄, por este ser um ácido forte que poderia proporcionar eventuais formações de subprodutos indesejáveis à reação. Entretanto, a utilização destes ácidos mais fracos (*p*-TsOH ou H₃PO₄) levou a menores conversões do álcool **5a** ao respectivo brometo alílico **7a**, sendo que para a reação com o uso de *p*-TsOH, após 7 horas foi observado 70% de conversão (entrada **k**), tempo relativamente superior que o necessário para a reação na presença de H₂SO₄. Já com o uso de H₃PO₄, mesmo após 24 horas observou-se apenas 10% de conversão (entrada **l**).

Foram realizadas ainda, reações testes utilizando outros sais de bromo, como NaBr e KBr, como fonte de brometo. No entanto, além da formação do brometo esperado **7a** (75 e 38%, respectivamente), foi observada a formação das alil acetamidas isoméricas **33a** e **34a** (25 e 62%, respectivamente), em uma proporção de 1,5:1 (entradas **m,n**).

A formação das alil acetamidas isoméricas **33a** e **34a** ocorre a partir da reação do álcool **5a** com acetonitrila (Reação de Ritter),⁴¹ provavelmente por consequência da menor solubilidade desses sais de bromo no meio reacional, o que faz com que os íons brometo estejam menos disponíveis para reagir com um provável intermediário protonado do álcool **5a**.

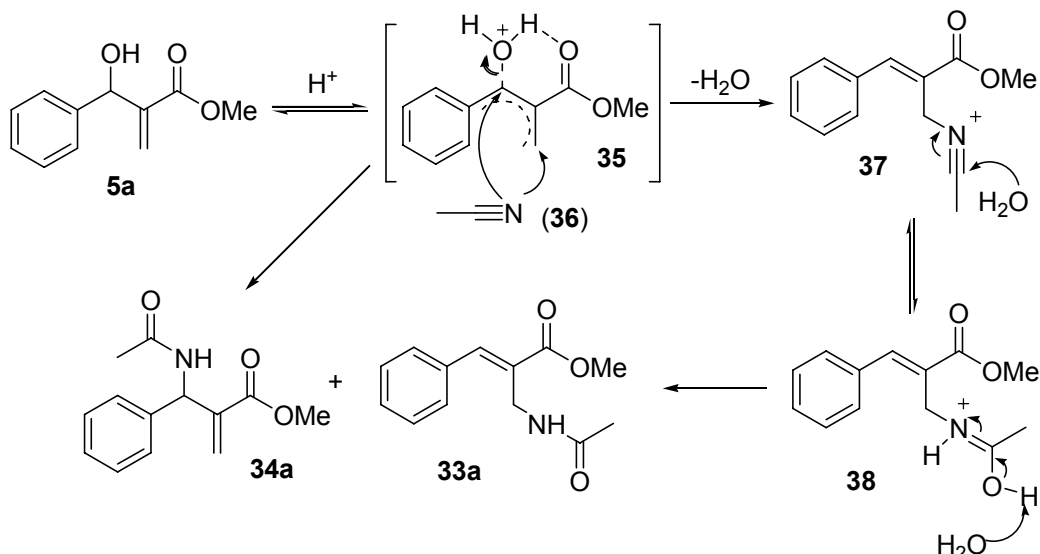
Como forma de comprovar a formação das alil acetamidas isoméricas **33a** e **34a**, foi realizada uma reação teste entre o álcool **5a** e acetonitrila na presença de H₂SO₄, sem a utilização de sais de bromo e observou-se 100% de conversão do álcool **5a** nas respectivas alil acetamidas isoméricas **33a** e **34a** (1,5:1, respectivamente) (entrada **o**, Esquema 12).



Esquema 12: Reação de formação das alil acetamidas isoméricas **33a** e **34a**.

O mecanismo proposto para a formação das alil acetamidas **33a** e **34a** passa primeiramente pela protonação da hidroxila do álcool **5a** formando o intermediário **35**. Em seguida, a acetonitrila (**36**) ataca nucleofilicamente o intermediário **35** formando o cátion nitrílio **37**. Este sofre ataque nucleofílico da água fornecendo o intermediário **38**. Em seguida, a água

retira o próton do álcool **38** fornecendo a alil acetamida **33a**. De maneira similar, a formação da alil acetamida **34a** deve ocorrer pelo ataque nucleofílico da acetonitrila (**36**) sobre o carbono benzílico do intermediário **35** com posterior hidrólise do intermediário formado (Esquema 13).

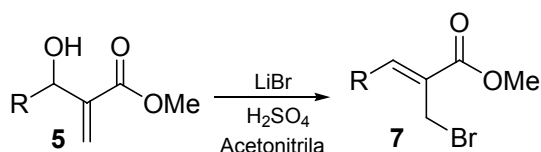


Esquema 13: Mecanismo para formação das alil acetamidas isoméricas **33a** e **34a**.

A formação das alil acetamidas isoméricas **33a** e **34a** pôde ser comprovada por meio da análise dos espectros de RMN- 1H do produto obtido após purificação por coluna cromatográfica, que apresentou dois singletos em 1,98 e 2,07 ppm, sinais referentes à presença do grupamento acetil. Para a alil acetamida **33a**, o espectro de RMN- 1H também apresentou um singlete em 7,83 ppm e um dubleto em 4,35 ppm ($J = 6,0$ Hz) referentes aos hidrogênios β -olefínico e metilênicos (CH_2), respectivamente. Já para a alil acetamida **34a**, foram observados dois singletos em 5,95 e 6,38 ppm referentes aos hidrogênios metilênicos e um dubleto em 6,01 ppm ($J = 8,5$ Hz) referente ao hidrogênio β -carbonílico (CH). Estes sinais foram comparados com dados reportados na literatura para moléculas análogas, havendo boa concordância nos valores encontrados.⁴¹⁻⁴⁴

Com os dados obtidos, ficou evidenciado que a metodologia mais eficiente para a preparação do brometo alílico **7a**, a partir do α -metileno- β -hidroxi éster **5a**, envolve a utilização de 2,0 eq. de LiBr e 2,5 eq. de H_2SO_4 em acetonitrila como solvente (*Método A*).

Esta condição reacional (*Método A*) foi estendida para a preparação de uma série de (*Z*)-2-(bromometil)-2-alcenoatos **7** a partir da utilização de outros α -metileno- β -hidroxi ésteres **5** possuindo diferentes substituintes (Esquema 14). Os principais resultados obtidos estão listados abaixo (Tabela 3).



R = Alquil, Aril

Esquema 14: Preparação dos (Z)-2-(bromometil)-2-alcenoatos **7**.

Tabela 3: Reações de bromação dos α -metileno- β -hidroxi ésteres **5**.

Entrada	Produto	R	Tempo (h)	Conv. (%) ^a	Rend. (%) ^b	Referência
1	7a	C ₆ H ₅	1	100	90	13
2	7b	2-C ₁₀ H ₇	0,5	100	95	14
3	7c	4-NO ₂ C ₆ H ₄	24	89	82	13
4	7c	4-NO ₂ C ₆ H ₄	5	100	87 ^c	13
5	7d	3-NO ₂ C ₆ H ₄	5	100	75 ^c	(inérito)
6	7e	2-ClC ₆ H ₄	4	85	80	16
7	7e	2-ClC ₆ H ₄	3	100	88 ^c	16
8	7f	4-ClC ₆ H ₄	2	100	91	15
9	7g	2,4-(Cl) ₂ C ₆ H ₃	24	100	88	(inérito)
10	7g	2,4-(Cl) ₂ C ₆ H ₃	3	100	91 ^c	(inérito)
11	7h	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	0,5	100	91	(inérito)
12	7h	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	1	100	87 ^d	(inérito)
13	7i	3,4-(CH ₃ O) ₂ C ₆ H ₃	0,5	100	95	(inérito)
14	7j	3,4-(OCH ₂ O)C ₆ H ₃	0,5	100	87	14
15	7l	CH ₃	1	100	85	18
16	7m	CH ₃ CH ₂	1	100	74	21

a) Conversão determinada por RMN-¹H; b) Rendimento obtido após purificação por cromatografia em coluna utilizando como eluente hexano/acetato de etila (9:1); c) Foram utilizados 4,0 eq. de LiBr e 5,0 eq. de H₂SO₄ (*Método B*); d) Foram utilizados 1,1 eq. de LiBr e 2,5 eq. de H₂SO₄ (*Método C*).

Observa-se, por meio dos resultados listados na Tabela 3, que quando foram utilizados α -metileno- β -hidroxi ésteres **5** substituídos com grupos retiradores de elétrons a transformação se processou mais lentamente (2-24 horas) e em bons rendimentos (75-91%, entradas **3-10**). No entanto, em alguns casos foi observado que, mesmo após várias horas de reação, não houve total conversão do álcool **5** para o respectivo brometo alílico **7**, utilizando-se a condição estabelecida anteriormente (entradas **3**, **6** e **9**). Desta forma, foram efetuadas reações utilizando 4,0 eq. de LiBr e 5,0 eq. de H₂SO₄ (*Método B*) e observou-se que, dobrando as concentrações de LiBr e H₂SO₄, a conversão dos álcoois **5c,d,e,g** para os respectivos brometos **7c,d,e,g** ocorreu mais rapidamente e com melhores rendimentos (75-91%, entradas **4,5,7,10**).

Já para as reações utilizando α -metileno- β -hidroxi ésteres **5** substituídos com grupos doadores de elétrons a reação ocorre em tempos reacionais relativamente curtos (0,5-1 hora) em altos rendimentos (74-95%, entradas **11-14**). Nestes casos, devido à alta reatividade dos álcoois **5** pôde-se observar que mesmo com a utilização de 1,1 eq. de LiBr (mantendo os 2,5 eq. de H₂SO₄, *Método C*) o álcool **5h** foi convertido ao correspondente brometo alílico **7h** em um curto tempo reacional e em bom rendimento (87%, entrada **12**).

A partir destes resultados, a metodologia ficou estabelecida para 2,0 eq. de LiBr e 2,5 eq. de H₂SO₄ para α -metileno- β -hidroxi ésteres **5** substituídos com grupos doadores de elétrons e 4,0 eq. de LiBr e 5,0 eq. de H₂SO₄ para α -metileno- β -hidroxi ésteres **5** substituídos com grupos retiradores de elétrons, com exceção do 3-(4'-clorofenil)-3-hidroxi-2-metilenopropanoato de metila (**5f**) que reage bem mesmo utilizando-se o *Método A*. É importante destacar que, em alguns casos, os rendimentos elevados obtidos para os (*Z*)-2-(bromometil)-2-alcenoatos **7** são maiores do que aqueles descritos na literatura. Os brometos **7** foram caracterizados e os dados obtidos foram comparados com os já reportados.^{13-16,18,21} Já os brometos alílicos **7** inéditos foram totalmente caracterizados por IV, RMN-¹H, RMN-¹³C, ponto de fusão e CHN (Parte Experimental, p. 26-27).

Os espectros de infravermelho para todos os brometos alílicos **7** apresentaram bandas de estiramento do grupamento C=O de ésteres conjugados na região de 1705-1734 cm⁻¹. Pode-se observar também bandas correspondentes ao estiramento de ligações C=C de olefinas, na região de 1593-1645 cm⁻¹. Além disso, as bandas de deformação axial de O-H dos α -metileno- β -hidroxi ésteres **5** de partida (localizadas na região de 3267-3496 cm⁻¹) desapareceram, confirmando o consumo total do material de partida.

Já os espectros de RMN-¹H dos brometos alílicos **7** mostraram o aparecimento de um singleto na região de 4,13-4,49 ppm, correspondente aos hidrogênios metilênicos ligado ao bromo (H₂C-Br), bem como o aparecimento de um sinal na região de 6,97-8,06 ppm característico do hidrogênio vinílico. Outro indício da formação dos brometos **7** é o desaparecimento dos dois singletos localizados na região de 5,66-6,20 ppm e em 6,03-6,40 ppm correspondentes aos hidrogênios metilênicos (=CH₂), bem como o desaparecimento do sinal localizado na região de 4,19-5,93 ppm característico do hidrogênio carbinólico (H-C-O) dos α -metileno- β -hidroxi ésteres **5** de partida.

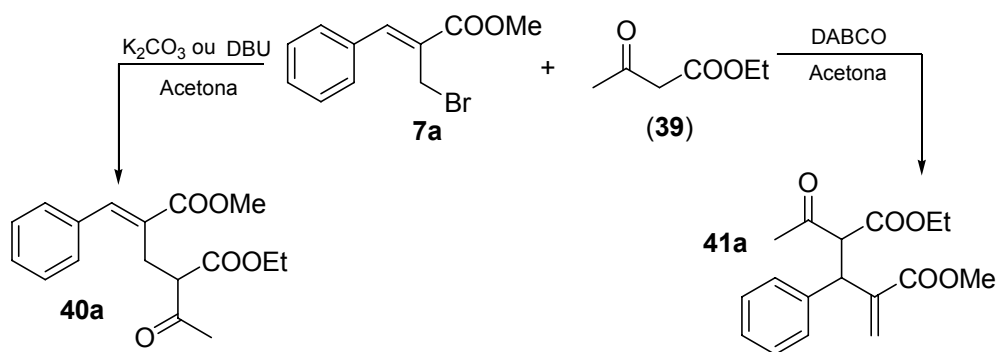
Os espectros de RMN-¹³C para os brometos alílicos **7** apresentaram sinais referentes aos carbonos metoxílicos (O-CH₃) do éster na região de 52,5-53,2 ppm, sinais referentes aos carbonos (CH) olefínicos na região de 140,0-143,6 ppm, sinais referentes aos carbonos

carbonílicos na região de 166,0-167,3 ppm e sinais referentes aos carbonos metilênicos ($\text{CH}_2\text{-Br}$) na região de 24,5-28,1 ppm.

5.3. Alquilação de β -cetoésteres empregando os brometos alílicos **7** como eletrófilos

Após definir as condições reacionais para a preparação dos (*Z*)-2-(bromometil)-2-alcenoatos **7**, foi iniciado um estudo com objetivo de desenvolver uma metodologia para a alquilação de β -cetoésteres, como o acetoacetato de etila (**39**), utilizando brometos alílicos **7** como eletrófilos.

Inicialmente, foram realizadas algumas reações testes visando a alquilação do acetoacetato de etila (**39**) com o (*Z*)-2-(bromometil)-2-alcenoato **7a** na presença de diferentes bases e acetona como solvente reacional. Em todos os casos foram utilizados 1,2 eq. do acetoacetato de etila (**39**) (Tabela 4, Esquema 15).



Esquema 15: Metodologias para alquilação regioseletiva do acetoacetato de etila (**39**).

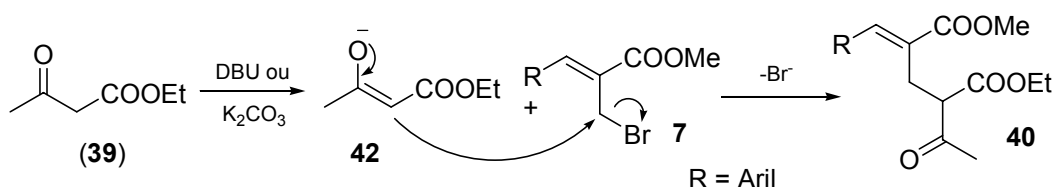
Tabela 4: Reações testes para alquilação do acetoacetato de etila (**39**) com o (*Z*)-2-(bromometil)-2-alcenoato **7a** em acetona.

Entrada	Base (2,0 eq.)	Tempo (h)	Produto	Rendimento (%) ^a
1	NMM	24	- ^b	0
2	HMTA	0,5	-	95 ^c
3	DMAP	0,5	-	0 ^d
4	Et_3N	3	40a + 41a (~1:3) ^e	24
5	K_2CO_3	26	40a	69
6	DABCO	0,5	41a (~1:1) ^f	16
7	DBU	0,5	40a	80

a) Rendimento obtido após purificação por cromatografia em coluna utilizando como eluente hexano/acetato de etila (9:1);
 b) Foi recuperado o brometo **7a**; c) Foi isolado um sal de amônio quaternário derivado da substituição nucleofílica do brometo pelo HMTA; d) Formação provável de um sal de amônio quaternário, o qual não foi isolado; e) Proporção **40a/41a** (determinada por RMN- ^1H); f) Proporção *sin/anti* para os dois diastereoisômeros do composto **41a** (determinada por RMN- ^1H).

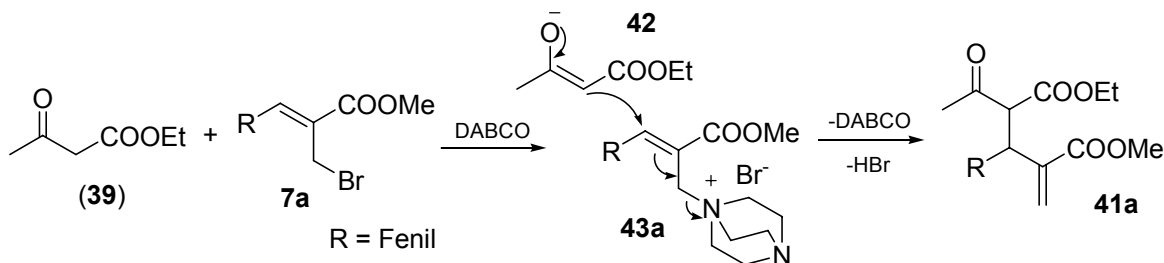
Observa-se, por meio dos resultados listados na Tabela 4 e Esquema 15, que dependendo da base empregada é possível controlar a regiosseletividade da reação para obtenção dos produtos da alquilação **40a** e **41a** do acetoacetato de etila (**39**) com o (*Z*)-2-(bromometil)-2-alcenoato **7a**.

Em meio básico o acetoacetato de etila (**39**) é desprotonado, levando a formação de um enolato **42**. A utilização de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undeceno-7 (DBU) ou K_2CO_3 leva à formação do produto alquilado **40** após substituição do bromo provocada pelo ataque nucleofílico desse enolato **42** ao carbono metilênico do brometo **7** (substituição nucleofílica tipo S_N2) fornecendo o produto **40** (Esquema 16).



Esquema 16: Mecanismo para formação dos produtos de alquilação **40**.

Já a utilização de DABCO provavelmente leva, inicialmente, à formação do sal de amônio quaternário **43a** pela substituição do bromo provocada pelo ataque nucleofílico do DABCO ao carbono metilênico do brometo **7** (substituição nucleofílica tipo S_N2).^{30,43} Em seguida, ocorre a substituição do DABCO pelo ataque nucleofílico do enolato **42** sobre o carbono β olefínico do sal de amônio quaternário **43a** (substituição nucleofílica tipo S_N2'), fornecendo o produto **41a** como uma mistura de diastereoisômeros sin/anti (~1:1) (Esquema 17).



Esquema 17: Mecanismo para formação do produto de alquilação **41a**.

Com a utilização de *N*-metilmorfolina (NMM) observou-se que não houve conversão do brometo alílico **7a** para os produtos de alquilação **40a** e **41a** mesmo após 24 horas de reação, pois a análise do espectro de RMN-¹H do produto obtido mostrou apenas sinais referentes ao

material de partida **7a** (entrada **1**). Já a utilização de Et₃N levou à formação de uma mistura dos produtos **40a/41a** (1:3), respectivamente (entrada **4**).

Quando foram utilizadas hexametilenotetraamina (HMTA) e 4-(*N,N*-dimetil)aminopiridina (DMAP) observou-se que houve a formação de um sal de amônio quaternário (análogo ao **43a**) formado pela substituição do brometo pela base (entradas **2** e **3**). O sal de amônio quaternário formado pela substituição do brometo pelo HMTA precipitou no meio reacional e foi isolado e caracterizado após evaporação do solvente. Já para a reação teste com DMAP provavelmente houve a formação do sal, mas o mesmo não foi isolado, pois foi realizado o tratamento aquoso e o mesmo deve ter permanecido solúvel na fase aquosa.

Como a reação teste utilizando DBU em acetona como solvente reacional apresentou um bom resultado (entrada **7**, Tabela 4), decidiu-se estender este método para a alquilação do acetoacetato de etila (**39**) com outros (*Z*)-2-(bromometil)-2-alcenoatos **7** possuindo diferentes substituintes. Também foram realizadas outras reações testes utilizando o (*Z*)-2-(bromometil)-2-alcenoato **7a** na presença de DABCO com objetivo de otimizar a reação (Tabela 5).

Tabela 5: Reações testes para alquilação do acetoacetato de etila (**39**) com (*Z*)-2-(bromometil)-2-alcenoatos **7**.^a

Entrada	R	Solvente	Base (2,0 eq.)	Tempo (h)	Produto	Rendimento (%) ^b
a	C ₆ H ₅	Acetona	DBU	0,5	40a	80
b	4-ClC ₆ H ₄	Acetona	DBU	0,5	40b	70
c	4-NO ₂ C ₆ H ₄	Acetona	DBU	0,5	40c	63
d	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	Acetona	DBU	0,5	40d	76
e	C ₆ H ₅	Acetona	DABCO	0,5	41a	16
f	C ₆ H ₅	Acetona	DABCO	2	41a	38
g	C ₆ H ₅	Acetona	DABCO	24	41a	54
h	C ₆ H ₅	Acetona	DABCO	48	41a	94
i	C ₆ H ₅	Acetonitrila	DABCO	24	41a	51
j	C ₆ H ₅	THF/H ₂ O (3:1)	DABCO	24	41a	63

a) Foram utilizados 1,2 eq. do acetoacetato de etila (**39**) e 1,0 eq. do brometo alílico **7** à temperatura ambiente; b) Rendimento obtido após purificação por cromatografia em coluna utilizando como eluente hexano/acetato de etila (9:1).

Observa-se, por meio dos resultados listados na Tabela 5, que a utilização de DBU leva à formação dos produtos de alquilação **40** em curtos tempos reacionais e em bons rendimentos, a partir de (*Z*)-2-(bromometil)-2-alcenoatos **7** possuindo diferentes substituintes (entradas **a-d**).

Já para as reações utilizando DABCO em acetona observa-se que melhores rendimentos são obtidos quanto maior for o tempo de reação (entradas **e-h**), obtendo-se o produto de alquilação **41a** em 94% de rendimento após 48 horas (entrada **h**). Esta dependência

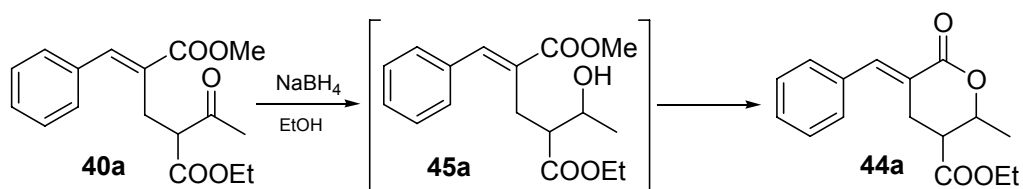
do rendimento com o tempo de reação pode ser explicada, pois o sal de amônio quaternário **43a** formado pela substituição nucleofílica do bromo pelo DABCO (Esquema 17),^{30,39} possui baixa solubilidade em acetona, fazendo com que a reação se processe mais lentamente. Também se observa que quando foi utilizado acetonitrila como solvente (entrada i), após 24 h foi obtido 51% de rendimento, resultado semelhante ao obtido com a utilização de acetona (entrada g). No entanto, quando foi utilizado THF/H₂O (3:1) observou-se que o sal ficou totalmente solúvel no meio reacional, o que justifica o melhor rendimento obtido nesse caso (63%, entrada j).

Todos os produtos obtidos a partir das reações de alquilação do acetoacetato de etila (**39**) foram caracterizados por espectroscopia de RMN-¹H, RMN-¹³C e IV, e quando sólidos, por ponto de fusão (Parte Experimental, p. 27-29). Os dados obtidos estão de acordo com os descritos na literatura para compostos análogos.^{45,46}

5.4. Reações testes para a preparação de heterociclos a partir de **40** e **41a**

Os produtos alquilados **40** e **41a** foram submetidos a reações testes visando à preparação de heterociclos como δ -lactonas e δ -lactamas.

Primeiramente foi realizada uma reação teste de redução do produto **40a** com NaBH₄ (0,5 eq.) em etanol à temperatura ambiente e a análise preliminar do produto obtido indica a formação da δ -lactona **44a**, possivelmente via ciclização intramolecular do intermediário **45a** formado após a redução da carbonila da cetona de **40a** (Esquema 18).

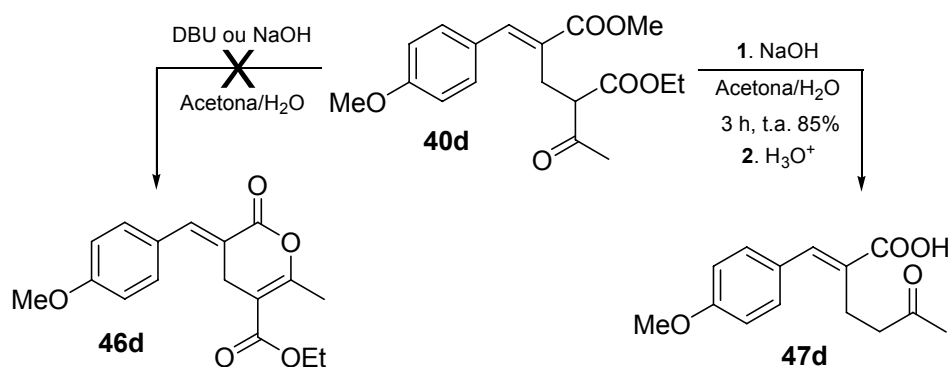


Esquema 18: Reação teste para a preparação da δ -lactona **44a**.

A reação foi acompanhada por CCD e após 1,5 horas a placa já apresentou o total consumo do material de partida **40a** e a formação de quatro diferentes manchas. O espectro de RMN-¹H do produto reacional bruto mostrou uma complexidade de sinais. Sendo assim, o produto reacional foi purificado por coluna cromatográfica para tentativa de separação e purificação dos compostos obtidos.

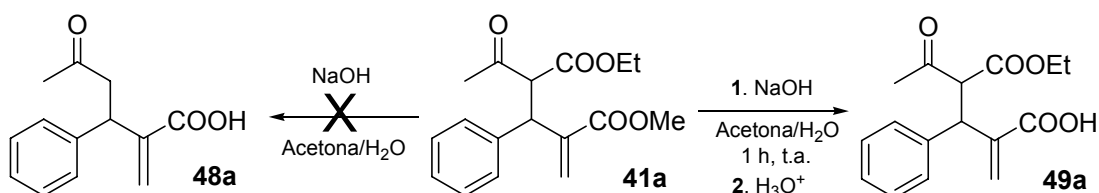
A formação da δ -lactona **44a** como um único diastereoisômero pôde ser confirmada por meio da análise dos espectros de RMN- ^1H e IV de uma das frações (10% de rendimento) obtida após o produto reacional ter sido purificado por coluna cromatográfica. O espectro de RMN- ^1H mostrou o desaparecimento do sinal referente à metoxila do éster **40a** em 3,81 ppm. Além disso, observou-se o desaparecimento do singlete em 2,13 ppm referente aos hidrogênios (CH_3) do grupo acetil, indicando que houve a redução da carbonila da cetona seguida de uma ciclização intramolecular. Também foi observado um duplo quarteto em 4,64 ppm ($J = 6,3; 9,4$ Hz) referente ao CHO carbinólico, bem como o deslocamento do sinal referente ao hidrogênio vinílico para campo mais baixo (7,96 ppm), sendo que no material de partida **40a** o sinal aparece em 7,77 ppm. A ciclização pôde ser confirmada pela análise do espectro de IV que mostra o deslocamento da banda da carbonila de éster (em 1715 cm^{-1}) para 1727 cm^{-1} , região característica de carbonilas de lactonas conjugadas de seis membros (Parte Experimental, p. 29). Já os espectros referentes às demais manchas observadas na placa de CCD ainda estão sendo analisados para verificar se houve a formação de mais algum composto de interesse.

Em seqüência ao estudo foram efetuadas reações testes entre o produto alquilado **40d** e bases (DBU ou NaOH) em acetona/ H_2O (3:1). Essas reações tinham como objetivo a formação da δ -lactona **46d** pela abstração do próton ácido que fica entre as carbonilas do fragmento β -cetoéster, seguida de uma ciclização intramolecular pelo ataque nucleofílico do oxigênio do enolato formado sobre a carbonila do éster metoxílico (Esquema 19). No entanto, na reação com DBU (2,0 eq.) foi recuperado o material de partida, mesmo após 72 horas de reação, o que significa que o produto **40d** é estável no meio onde foi gerado (DBU/acetona). Já na reação com NaOH (2,0 eq.) houve a formação do ceto-ácido **47d** devido à hidrólise dos ésteres metoxílico e etílico seguida de descarboxilação.



Esquema 19: Reação de hidrólise e descarboxilação do produto alquilado **40d**.

Com este resultado, procedeu-se à mesma reação utilizando o intermediário alquilado **41a** visando à obtenção do ceto-ácido **48a**. No entanto, após 1 hora ocorreu apenas a hidrólise do éster metoxílico, fornecendo como produto o ácido carboxílico **49a**, em bom rendimento (71%, Esquema 20).

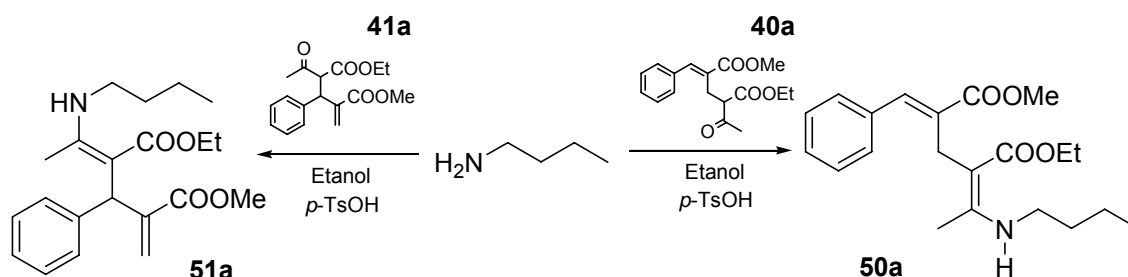


Esquema 20: Reação de hidrólise do produto alquilado **41a**.

No espectro de RMN-¹H do céto-ácido **47d** observou-se o desaparecimento do sinal em 3,80 ppm referente à metoxila do éster **40d**, indicando que o material de partida foi hidrolisado. Observou-se também um multiplete em 2,60-2,67 ppm referente aos hidrogênios metilênicos (2xCH₂), bem como um singlete em 2,11 ppm referente aos hidrogênios (CH₃) do grupamento acetil. O espectro de infravermelho apresentou uma banda larga em 3424-2553 cm⁻¹, região característica de estiramento –OH de ácidos carboxílicos, bem como uma banda em 1668 cm⁻¹, região característica de carbonilas de ácidos carboxílicos conjugados (Parte Experimental, p. 29).

Já a formação de **49a** foi confirmada pela análise do espectro de RMN-¹H, onde foi observado o desaparecimento dos sinais referentes às metoxilas dos dois diastereoisômeros de **41a** em 3,68 e 3,69 ppm. Já o espectro de infravermelho apresentou uma banda larga em 3429-2567 cm⁻¹ região característica de estiramento –OH de ácidos carboxílicos, além de uma banda em 1678 cm⁻¹, região característica de carbonilas de ácidos carboxílicos.

Devido à potencialidade sintética dos produtos obtidos a partir da alquilação do acetoacetato de etila (**39**), também foram realizadas reações testes dos produtos **40a** e **41a** com *N*-butilamina (2,0 eq.), na presença de *p*-TsOH (0,5 eq.) como catalisador ácido, com o objetivo de formar os enaminoésteres **50a** e **51a** como possíveis intermediários para a preparação de δ -lactamas (Esquema 21, Tabela 6).



Esquema 21: Reações testes para a preparação dos enaminoésteres **50a** e **51a**.

Tabela 6: Reações testes para preparação dos enaminoésteres **50a** e **51a**.

Entrada	Material de partida	Produto	Tempo (h)	Conversão (%) ^a
a	40a	50a	96	78
b	40a	50a	24	55
c	40a	50a	48	70
d	40a	50a	72	75
e	41a	51a	96	80

a) Conversão de **40a** para **50a** e de **41a** para **51a** determinada por RMN-¹H.

Primeiramente os produtos alquilados **40a** e **41a** foram submetidos a uma reação teste com 2,0 eq. de *N*-butilamina em etanol na ausência de catalisador ácido. No entanto, ao ser feito o acompanhamento da reação por CCD, mesmo após 24 horas, a placa cromatográfica apresentava somente a mancha referente ao material de partida. Sendo assim, foram adicionados mais 2,0 eq. de *N*-butilamina e 0,5 eq. de *p*-TsOH ao meio reacional, e a reação continuou por mais 72 horas, sendo acompanhada por CCD. Mesmo após 96 horas de reação, a placa cromatográfica apresentava somente a mancha referente ao material de partida, então após esse tempo as reações foram tratadas e o material recuperado foi enviado para análise de RMN-¹H (entradas **a,e**).

Interessantemente, o espectro de RMN-¹H do produto da reação do intermediário alquilado **40a** com *N*-butilamina (entrada **a**) apresentou uma diminuição considerável na intensidade dos sinais referentes ao material de partida, como exemplo, os dois ddd em 3,07 e 3,21 ppm referentes aos hidrogênios metilênicos (CH₂) e dois dq localizados em 3,98 e 4,08 ppm, referentes aos hidrogênios metilênicos diastereotópicos (CH₂) do grupamento etoxi. Além disso, observa-se o deslocamento dos sinais referentes ao hidrogênio vinílico em 7,77 ppm e metoxílico em 3,82 ppm, do material de partida **40a**, para 7,46 ppm e 3,72 ppm, respectivamente, do enaminoéster **50a**. O espectro de RMN-¹H também apresentou um deslocamento do singlete referente ao CH₃ do grupo acetil do composto **40a**, localizado em

2,13 ppm, para campo mais alto (1,83 ppm) no produto **50a**, bem como um tripleto em 9,33 ppm referente ao hidrogênio N-H. Por fim, pôde-se observar um tripleto em 0,90 ppm, bem como um aparente sexteto em 1,35 ppm, um aparente quinteto em 1,49 ppm e um aparente quarteto em 3,12 ppm, que indicam a incorporação do grupamento *N*-butil no produto final, confirmando a formação do enaminoéster **50a** (Parte Experimental, p. 29).

Todos os sinais acima foram atribuídos a partir do espectro de RMN-¹H obtido do produto reacional bruto, pois a tentativa de purificação do enaminoéster **50a** através de cromatografia em coluna contendo sílica gel como fase estacionária levou à hidrólise de **50a**, formando novamente o intermediário alquilado **40a**.

Como não foi possível acompanhar o andamento da reação por CCD, já que o produto é hidrolisado em contato com a sílica, foram realizadas outras reações testes utilizando as mesmas condições reacionais, mas adicionando o catalisador ácido (0,5 eq.) já no início da reação. A primeira reação foi tratada após 24 horas, no entanto, verificou-se um baixo valor de conversão por RMN-¹H (entrada **b**). Sendo assim, foram realizadas ainda mais duas reações sob as mesmas condições, porém com tempos de 48 horas e 72 horas, mas mesmo estas condições não foram suficientes para consumir todo o material de partida (entradas **c** e **d**, respectivamente).

Já para a reação em que foi utilizado como material de partida o intermediário alquilado **41a** (entrada **e**) o espectro de RMN-¹H do produto reacional bruto apresentou alguns sinais que sugerem a formação do enaminoéster **51a**. Dentre eles, pode-se citar um tripleto em 9,75 ppm ($J = 5,5$ Hz), região característica de hidrogênios N-H, e um singlete intenso em 3,71 ppm que pode ser atribuído à metoxila do enaminoéster **51a**. No entanto, a atribuição dos outros sinais referentes à incorporação do grupamento *N*-butil foi comprometida, pois o espectro de RMN-¹H do produto reacional bruto apresentou sobreposição dos sinais referentes ao material de partida e ao produto e, ao tentar purificar o produto através de coluna cromatográfica, ocorreu a hidrólise do mesmo, fornecendo novamente o material de partida alquilado **41a**.

6. PARTE EXPERIMENTAL

6.1. Instrumentação e reagentes

Os espectros de infravermelho foram obtidos em pastilhas de KBr para produtos sólidos e filme para compostos líquidos, em espectrômetro Perkin-Elmer FT-IR 1600, com sistemas de registros computadorizados na região de 4000 a 400 cm⁻¹. Os espectros de RMN-¹H e RMN-¹³C

foram obtidos em um aparelho de RMN Varian AS-400 (400 e 100 MHz respectivamente), utilizando CDCl_3 como solvente contendo 1-2% de tetrametilsilano (TMS) como padrão interno. Os deslocamentos químicos são expressos em parte por milhão (δ) em relação ao TMS, sendo as constantes de acoplamento (J) apresentadas em Hertz (Hz). A determinação do ponto de fusão das substâncias sólidas foi realizada em um aparelho Microquímica MQPF301. As análises elementares foram realizadas em um equipamento Perkin Elmer CHNS 2400.

Foram utilizadas placas de CCD em alumínio ou vidro para acompanhamento reacional. Os compostos foram purificados em coluna cromatográfica, utilizando como fase estacionária sílica gel (Kieselgel 60, 230-400 mesh, Fluka). Todos os reagentes e solventes empregados nas sínteses, caracterizações e purificações foram adquiridos de fontes comerciais (Sigma-Aldrich, Merck, Fluka, Mallinckrodt, JTBaker, Carlo Erba, Nuclear) e utilizados sem prévia purificação.

Os compostos descritos na literatura foram caracterizados e comparados com os dados reportados. Já os compostos inéditos foram caracterizados por IV, RMN- ^1H , RMN- ^{13}C para óleos e sólidos, bem como ponto de fusão e CHNS para sólidos.

6.2. Método de preparação dos α -metileno- β -hidroxi ésteres **5** (produtos da reação de MBH)

A um balão reacional foram adicionados 3,0 eq. de acrilato de metila (**1**), 1,0 eq. do aldeído **3** correspondente e 0,5 eq. de DABCO (**6**) e a mistura resultante foi deixada à temperatura ambiente sob agitação magnética constante. Após 2-50 dias, a reação foi diluída com CH_2Cl_2 , a fase orgânica foi lavada com H_2O , HCl 1,0 M e novamente com H_2O e Brine, em seguida seca com Na_2SO_4 anidro, filtrada e concentrada em rota-evaporador. Todos os α -metileno- β -hidroxi ésteres **5** foram purificados em coluna cromatográfica de SiO_2 utilizando como eluente hexano/acetato de etila (9:1) (Esquema 10, p. 10).

3-(2'-clorofenil)-3-hidroxi-2-metilenopropanoato de metila (5e). Óleo incolor; IV (filme): ν_{max} 3437 (OH), 3067, 3000, 2953 ($\text{CH}_{\text{sp}2}$), 1720 (C=O), 1632 (C=C), 1440, 1270 (C-O), 1149, 1032 cm^{-1} . RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 3,74 (s, 3H, OCH_3); 5,58 (s, 1H, CH); 5,95 (s, 1H, =CH); 6,31 (s, 1H, =CH); 7,19-7,34 (m, 3H, CH_{Ar}); 7,51-7,54 (m, 1H, CH_{Ar}). RMN- ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 52,4 (CH_3); 69,4 (CH); 127,2 (=CH $_2$); 127,3 (CH); 128,4 (CH); 129,2 (CH); 129,7 (CH); 133,0 (C); 138,6 (C); 140,9 (C); 167,2 (C=O).

3-(3',4'-dimetoxifenil)-3-hidroxi-2-metilenopropanoato de metila (5i). óleo levemente amarelado; IV (filme): ν_{max} 3496 (OH), 3000, 2949, 2839 ($\text{CH}_{\text{sp}2}$), 1719 (C=O), 1631 (C=C), 1512, 1444, 1262 (C-O), 1145, 1032 cm^{-1} . RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 3,65 (s, 3H, OCH_3);

3,79 (s, 6H, 2xOCH₃); 5,45 (s, 1H, CH); 5,81 (s, 1H, =CH); 6,25 (s, 1H, =CH); 6,75 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H, CH_{Ar}); 6,82 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H, CH_{Ar}); 6,86 (s, 1H, CH_{Ar}). **RMN-¹³C** (100 MHz, CDCl₃): δ 52,1 (OCH₃); 56,0 (2xOCH₃); 72,9 (CH); 110,1 (CH); 111,1 (CH); 119,2 (CH); 125,7 (=CH₂); 134,2 (C); 142,4 (C); 148,7 (C); 149,1 (C); 167,0 (C=O).

6.3. Métodos de preparação dos brometos alílicos 7

A um balão reacional, adicionou-se 5,0 mmol do respectivo α -metileno- β -hidroxi éster **5** e 15,0 mL de acetonitrila. A esta solução foi adicionado LiBr (*Método A*: 10,0 mmol, *Método B*: 20,0 mmol, *Método C*: 12,5 mmol). Em seguida, foi adicionado H₂SO₄ concentrado (*Método A* e *Método C*: 12,5 mmol, *Método B*: 25,0 mmol) sob banho de gelo e agitação magnética constante. Após a adição, a reação foi mantida sob agitação constante a temperatura ambiente por 0,5-5 horas. Após finalizada a reação, a mistura reacional foi diluída em CH₂Cl₂, a fase orgânica foi lavada com H₂O, NaHCO₃ saturado e Brine, e em seguida seca com Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada em rota-evaporador. Os (*Z*)-2-(bromometil)-2-alcenoatos **7** obtidos foram purificados por coluna cromatográfica de SiO₂ utilizando como eluente hexano/acetato de etila (9:1) (Esquema 14, p. 15).

(*Z*)-2-(Bromometil)-3-(3'-nitrofenil)-2-propenoato de metila (7c). Sólido levemente amarelado; **P.f.** 80,5-82,0 °C; **IV:** (KBr): ν max 3394; 3077; 2952 (CH_{sp3}); 1709 (C=O); 1624 (C=C); 1532 (NO₂); 1432; 1355 (NO₂); 1299; 1258; 772 (CH₂Br) cm⁻¹. **RMN-¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ 3,92 (s, 3H, OCH₃); 4,33 (s, 2H, CH₂); 7,68 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H, CH_{Ar}); 7,84 (s, 1H, =CH); 7,92 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H, CH_{Ar}); 8,27 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H, CH_{Ar}); 8,42 (s, 1H, CH_{Ar}). **RMN-¹³C** (100 MHz, CDCl₃): δ 25,5 (CH₂); 53,1 (OCH₃); 124,4 (CH); 124,6 (CH); 130,4 (CH); 131,8 (C); 135,2 (CH); 136,1 (C); 140,1 (=CH); 148,9 (C); 166,2 (C=O). Análise elementar calc. para C₁₁H₁₀BrNO₄ (%): C: 44,02; H: 3,36; N: 4,67. Obtido: C: 44,06; H: 3,25; N: 4,37.

(*Z*)-2-(Bromometil)-3-(2',4'-diclorofenil)-2-propenoato de metila (7g). Sólido branco; **P.f.** 75,4-75,7 °C; **IV:** (KBr): ν max 3416; 3081 (CH_{sp3}); 1712 (C=O); 1616 (C=C); 1280; 765 (CH₂Br) cm⁻¹. **RMN-¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ 3,91 (s, 3H, OCH₃); 4,24 (s, 2H, CH₂); 7,37 (dd, *J* = 2,2; 8,5 Hz, 1H, CH_{Ar}); 7,47 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H, CH_{Ar}); 7,66 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H, CH_{Ar}); 7,85 (s, 1H, =CH). **RMN-¹³C** (100 MHz, CDCl₃): δ 26,2 (CH₂); 53,0 (OCH₃); 127,8 (CH); 130,1 (CH); 130,7 (CH); 131,3 (C); 131,7 (C); 135,7 (C); 136,3 (C); 138,6 (=CH); 166,2 (C=O). Análise elementar calc. para C₁₁H₉BrCl₂O₂ (%): C: 40,78; H: 2,80. Obtido: C: 40,88; H: 2,84.

(*Z*)-2-(Bromometil)-3-(4'-metoxifenil)-2-propenoato de metila (7h). Sólido branco; **P.f.** 59,6-60,1 °C; **IV:** (KBr): ν max 3451; 2936 (CH_{sp3}); 1705 (C=O); 1596 (C=C); 1507; 1439 (C-O); 1171;

767 (CH₂Br) cm⁻¹. **RMN-¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ 3,86 (s, 3H, OCH₃); 3,87 (s, 3H, OCH₃); 4,45 (s, 2H, CH₂); 6,99 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H, CH_{Ar}); 7,58 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H, CH_{Ar}); 7,78 (s, 1H, =CH). **RMN-¹³C** (100 MHz, CDCl₃): δ 27,9 (CH₂); 52,7 (OCH₃); 55,7 (OCH₃); 114,8 (2xCH); 126,5 (C); 127,1 (C); 132,3 (2xCH); 143,3 (=CH); 161,2 (C); 167,3 (C=O). Análise elementar calc. para C₁₂H₁₃BrO₃ (%): C: 50,55; H: 4,60. Obtido: C: 50,80; H: 4,60.

(Z)-2-(Bromometil)-3-(3',4'-dimetoxifenil)-2-propenoato de metila (7i). Sólido branco; **P.f.** 79,1-79,4 °C; **IV**: (KBr): ν max 3455; 2957 (CH_{sp3}); 1708 (C=O); 1604 (C=C); 1509; 1431 (C-O); 1263; 768 (CH₂Br) cm⁻¹. **RMN-¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ 3,85 (s, 3H, OCH₃); 3,91 (s, 3H, OCH₃); 3,92 (s, 3H, OCH₃); 4,44 (s, 2H, CH₂); 6,92 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H, CH_{Ar}); 7,16 (dd, *J* = 2,0; 8,5 Hz, 1H, CH_{Ar}); 7,23 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H, CH_{Ar}); 7,77 (s, 1H, =CH). **RMN-¹³C** (100 MHz, CDCl₃): δ 28,1 (CH₂); 52,7 (OCH₃); 56,2 (OCH₃); 56,3 (OCH₃); 111,4 (CH); 112,7 (CH); 124,4 (CH); 126,4 (C); 127,2 (C); 143,6 (=CH); 149,2 (C); 150,6 (C); 167,1 (C=O). Análise elementar calc. para C₁₃H₁₅BrO₄ (%): C: 49,54; H: 4,80. Obtido: C: 49,78; H: 5,12.

6.4. Método para preparação dos produtos alquilados 40 e 41a

A um balão reacional foram adicionados 1,1 mmol de acetoacetato de etila (**39**), 3,0 mL de acetona e 2,0 mmol de base (DBU ou DABCO). A mistura resultante foi deixada à temperatura ambiente sob agitação magnética constante por 10 minutos e em seguida foi adicionado 1,0 mmol do (Z)-2-(bromometil)-2-alcenoato **7**. Após a reação se completar, foi diluída com CH₂Cl₂, a fase orgânica foi lavada com H₂O, HCl 1,0 M e novamente com H₂O e Brine, em seguida seca com Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada em rota-evaporador. Todos os produtos obtidos foram purificados em coluna cromatográfica de SiO₂ utilizando como eluente hexano/acetato de etila (9:1) (Esquemas 16 e 17, p. 18).

(E)-2-Acetil-4-carbometoxi-5-fenilpent-4-enoato de etila (40a). Óleo incolor; **IV** (filme): ν_{max} 3637; 3552; 3428; 2985; 2953 (CH_{sp3}); 1715 (C=O); 1632 (C=C); 1440; 1259 (C-O); 1097; 769; 700 cm⁻¹. **RMN-¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ 1,13 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H, CH₃); 2,13 (s, 3H, CH₃); 3,07 (dd, *J* = 6,6; 14,4 Hz, 1H, CH₂); 3,21 (dd, *J* = 8,3; 14,4 Hz, 1H, CH₂); 3,79-3,83 (m, 4H, OCH₃ + CH); 3,98 (dq, *J* = 7,2; 10,7 Hz, 1H, CH₂); 4,08 (dq, *J* = 7,2; 10,7 Hz, 1H, CH₂); 7,29-7,41 (m, 5H, CH_{Ar}); 7,77 (s, 1H, =CH). **RMN-¹³C** (100 MHz, CDCl₃): δ 14,1 (CH₂CH₃); 25,7 (CH₂CH); 29,0 (COCH₃); 52,4 (OCH₃); 58,5 (CH); 61,7 (OCH₂CH₃); 128,9 (2xCH_{Ar}); 129,0 (CH_{Ar}); 129,3 (C); 129,4 (2xCH_{Ar}); 135,2 (C); 142,1 (=CH); 168,3 (C=O); 169,6 (C=O); 202,5 (C=O).

(E)-2-Acetil-4-carbometoxi-5-(4'-clorofenil)pent-4-enoato de etila (40b). Óleo levemente amarelado; **IV** (filme): ν_{max} 3417; 2982; 2959 (CH_{sp3}); 1709 (C=O); 1632 (C=C); 1591; 1491;

1432; 1362; 1255 (C-O); 1093; 1015; 842 cm^{-1} . **RMN- ^1H** (400 MHz, CDCl_3): δ 1,15 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H, CH_3); 2,16 (s, 3H, CH_3); 3,03 (dd, $J = 6,5$; 14,4 Hz, 1H, CH_2); 3,15 (dd, $J = 8,3$; 14,4 Hz, 1H, CH_2); 3,81-3,87 (m, 4H, $\text{OCH}_3 + \text{CH}$); 4,01 (dq, $J = 7,2$; 10,7 Hz, 1H, CH_2); 4,09 (dq, $J = 7,2$; 10,7 Hz, 1H, CH_2); 7,31-7,37 (m, 5H, CH_{Ar}); 7,69 (s, 1H, $=\text{CH}$). **RMN- ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3): δ 14,1 (CH_2CH_3); 25,6 (CH_2CH); 29,1 (COCH_3); 52,4 (OCH_3); 58,2 (CH); 61,7 (OCH_2CH_3); 129,0 ($2\times\text{CH}_{\text{Ar}}$); 129,8 (C); 130,7 ($2\times\text{CH}_{\text{Ar}}$); 133,6 (C); 134,9 (C); 140,6 ($=\text{CH}$); 168,0 ($\text{C}=\text{O}$); 169,4 ($\text{C}=\text{O}$); 202,2 ($\text{C}=\text{O}$).

(E)-2-Acetil-4-carbometoxi-5-(4'-nitrofenil)pent-4-enoato de etila (40c). Óleo levemente amarelado; **IV** (filme): ν_{max} 3423; 2989; 2959 ($\text{CH}_{\text{sp}3}$); 1712 ($\text{C}=\text{O}$); 1635 ($\text{C}=\text{C}$); 1594; 1520 (NO_2); 1436; 1344 (NO_2); 1258 (C-O); 1096; 1015; 857 cm^{-1} . **RMN- ^1H** (400 MHz, CDCl_3): δ 1,17 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H, CH_3); 2,17 (s, 3H, CH_3); 2,99 (dd, $J = 6,7$; 14,4 Hz, 1H, CH_2); 3,08 (dd, $J = 8,3$; 14,4 Hz, 1H, CH_2); 3,83-3,91 (m, 4H, $\text{OCH}_3 + \text{CH}$); 4,04 (dq, $J = 7,2$; 10,7 Hz, 1H, CH_2); 4,10 (dq, $J = 7,2$; 10,7 Hz, 1H, CH_2); 7,54 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H, CH_{Ar}); 7,75 (s, 1H, $=\text{CH}$); 8,24 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H, CH_{Ar}). **RMN- ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3): δ 14,2 (CH_2CH_3); 25,8 (CH_2CH); 29,4 (COCH_3); 52,7 (OCH_3); 57,9 (CH); 61,9 (OCH_2CH_3); 124,0 ($2\times\text{CH}_{\text{Ar}}$); 130,1 ($2\times\text{CH}_{\text{Ar}}$); 132,4 (C); 139,5 ($=\text{CH}$); 141,9 (C); 147,6 (C); 167,5 ($\text{C}=\text{O}$); 169,2 ($\text{C}=\text{O}$); 202,0 ($\text{C}=\text{O}$).

(E)-2-Acetil-4-carbometoxi-5-(4'-metoxifenil)pent-4-enoato de etila (40d). Sólido branco; **P.f** 48,5-50,5 $^{\circ}\text{C}$; **IV** (KBr): ν_{max} 3432; 2953 ($\text{CH}_{\text{sp}3}$); 1716 ($\text{C}=\text{O}$); 1605 ($\text{C}=\text{C}$); 1510; 1436; 1366; 1259 (C-O); 1178; 1019; 836 cm^{-1} . **RMN- ^1H** (400 MHz, CDCl_3): δ 1,14 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H, CH_3); 2,15 (s, 3H, CH_3); 3,08 (dd, $J = 6,7$; 14,5 Hz, 1H, CH_2); 3,23 (dd, $J = 8,3$; 14,5 Hz, 1H, CH_2); 3,79-3,83 (m, 7H, $2\times\text{OCH}_3 + \text{CH}$); 4,01 (dq, $J = 7,2$; 10,7 Hz, 1H, CH_2); 4,08 (dq, $J = 7,2$; 10,7 Hz, 1H, CH_2); 6,89 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H, CH_{Ar}); 7,36 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H, CH_{Ar}); 7,69 (s, 1H, $=\text{CH}$). **RMN- ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3): δ 14,2 (CH_2CH_3); 25,8 (CH_2CH); 29,1 (COCH_3); 52,3 (OCH_3); 55,5 (OCH_3); 58,4 (CH); 61,7 (OCH_2CH_3); 114,3 ($2\times\text{CH}_{\text{Ar}}$); 126,9 (C); 127,5 (C); 131,4 ($2\times\text{CH}_{\text{Ar}}$); 141,7 ($=\text{CH}$); 160,3 (C); 168,6 ($\text{C}=\text{O}$); 169,7 ($\text{C}=\text{O}$); 202,7 ($\text{C}=\text{O}$).

4-Carboetoxi-3-fenil-2-metileno-5-oxohexanoato de metila (41a). Sólido branco; **P.f.** 63,5-66,0 $^{\circ}\text{C}$; **IV** (KBr): ν_{max} 3428; 3111, 2985 ($\text{CH}_{\text{sp}3}$); 1716 ($\text{C}=\text{O}$); 1631 ($\text{C}=\text{C}$); 1439; 1246 (C-O); 1036; 765; 702 cm^{-1} . **RMN- ^1H** (400 MHz, CDCl_3): **Isômero A**; δ 0,96 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H, CH_3); 1,98 (s, 3H, CH_3); 3,68 (s, 3H, OCH_3); 4,16 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H, CH_2); 4,38 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H, CH); 4,71 (dd, $J = 1,0$; 12,0 Hz, 1H, CH); 5,77 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H, $=\text{CH}$); 6,30 (s, 1H, $=\text{CH}$); 7,18-7,32 (m, 5H, CH_{Ar}). **Isômero B**; δ 1,23 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H, CH_3); 2,28 (s, 3H, CH_3); 3,69 (s, 3H, OCH_3); 3,92 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H, CH_2); 4,35 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H, CH); 4,71 (dd, $J = 1,0$; 12,0 Hz, 1H, CH); 5,70 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H, $=\text{CH}$); 6,27 (s, 1H, $=\text{CH}$); 7,18-7,32 (m, 5H, CH_{Ar}). **RMN- ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3): (**Isômero A + Isômero B**); δ 14,0 e 14,3 (CH_2CH_3); 29,2 e 30,8 (COCH_3);

46,3 e 46,4 (**CH**); 52,3 e 52,4 (**OCH₃**); 61,8 e 62,0 (**OCH₂CH₃**); 63,9 e 65,0 (**CH**); 124,6 e 125,4 (**=CH₂**); 127,5 e 127,6 (**2xCH_{Ar}**); 128,7 e 128,8 (**2xCH_{Ar}**); 128,9 (**2xCH_{Ar}**); 138,9 e 139,1 (**C**); 141,0 e 141,6 (**C**); 166,6 e 166,8 (**C=O**); 167,8 e 167,9 (**C=O**); 201,8 (**2xC=O**).

6.5. Dados espectroscópicos da δ -lactona 44a

Óleo incolor; **IV** (filme): ν_{\max} 3450; 2984; 2932; 2856 (**CH_{sp3}**); 1727 (**C=O**); 1619 (**C=C**); 1448; 1239, 1195 (**C-O**); 1122; 1093; 698 cm^{-1} . **RMN-¹H** (400 MHz, **CDCl₃**): δ 1,28 (t, J = 7,3 Hz, 3H, **CH₃**); 1,44 (d, J = 6,3 Hz, 3H, **CH₃**); 2,66 (ddd, J = 5,5; 9,4; 11,1 Hz, 1H, **CH**); 3,06 (ddd, J = 2,8; 11,1; 16,6 Hz, 1H, **CH₂**); 3,14 (ddd, J = 1,9; 5,5; 16,6 Hz, 1H, **CH₂**); 4,15-4,26 (m, 2H, **OCH₂**); 4,64 (dq, J = 6,3; 9,4 Hz, 1H, **CH**); 7,38-7,44 (m, 5H, **CH_{Ar}**); 7,96 (dd, J = 1,9; 2,8 Hz, 1H, **=CH**).

6.6. Dados espectroscópicos do enaminoéster 50a

Óleo amarelo; **RMN-¹H** (400 MHz, **CDCl₃**): δ 0,90 (t, J = 7,4 Hz, 3H, **CH₃**); 1,07 (t, J = 7,1 Hz, 3H, **CH₃**); 1,35 (Ap. sxt, J = 7,4 Hz, 2H, **CH₂**); 1,49 (Ap. qtt, J = 7,4 Hz, 2H, **CH₂**); 1,83 (s, 3H, **CH₃**); 3,12 (Ap. q, J = 6,5 Hz, 2H, **NCH₂**); 3,57 (s, 2H, **CH₂**); 3,72 (s, 3H, **OCH₃**); 3,96 (q, J = 7,1 Hz, 2H, **OCH₂**); 7,33-7,39 (m, 5H, **CH_{Ar}**); 7,46 (s, 1H, **=CH**); 9,33 (t, J = 5,0 Hz, 1H, **NH**).

6.7. Dados espectroscópicos do ceto-ácido 47d

Ácido (E)-2-(4'-metoxibenzilideno)-5-oxohexanóico (47d). Sólido amarelado; **P.f.** 103,5-107,0 °C; **IV** (KBr): ν_{\max} 3424; 2930 (**CH_{sp3}**); 2834; 2627; 2554; 1709 (**C=O**); 1668 (**C=O**); 1605 (**C=C**); 1513; 1422; 1259 (**C-O**); 1178; 1030 cm^{-1} . **RMN-¹H** (400 MHz, **d₆-DMSO**): δ 2,11 (s, 3H, **CH₃**); 2,60-2,67 (m, 4H, **2xCH₂**); 3,78 (s, 3H, **OCH₃**); 6,98 (d, J = 8,5 Hz, 2H, **CH_{Ar}**); 7,38 (d, J = 8,5 Hz, 2H, **CH_{Ar}**); 7,54 (s, 1H, **=CH**); 12,41 (s, 1H, **COOH**). **RMN-¹³C** (100 MHz, **d₆-DMSO**): δ 22,2 (**CH₂**); 30,3 (**CH₃**); 42,5 (**CH₂**); 55,9 (**OCH₃**); 114,8 (**2xCH_{Ar}**); 128,1 (**C**); 130,6 (**C**); 131,7 (**2xCH_{Ar}**); 138,9 (**=CH**); 160,2 (**C**); 169,8 (**C=O**); 208,3 (**C=O**).

7. CONCLUSÕES

O presente estudo possibilitou o desenvolvimento de uma metodologia simples e eficaz para a preparação dos (*Z*)-2-(bromometil)-2-alcenoatos **7** a partir dos α -metileno- β -hidroxi ésteres **5** utilizando LiBr e H₂SO₄ em acetonitrila como solvente reacional, fornecendo os produtos desejados em bons rendimentos (74-95%).

Estes brometos alílicos **7** foram utilizados como intermediários sintéticos em reações de alquilação do acetoacetato de etila (**39**) e observou-se que dependendo da base empregada é possível controlar a regioseletividade da reação. A utilização de DBU levou à formação dos produtos alquilados **40a-d**, por outro lado, o uso de DABCO forneceu o produto alquilado isomérico **41a**, todos em bons rendimentos reacionais (63-94%). Os produtos obtidos nessas reações foram utilizados como intermediários em reações visando a preparação de heterociclos.

A utilização do intermediário alquilado **40a** em uma reação teste de redução com NaBH₄ em etanol levou à formação da δ -lactona **44a** com 10% de rendimento. Já a utilização dos intermediários alquilados **40d** e **41a** em reações testes com NaOH, em acetona/H₂O (3:1) como solvente reacional, forneceu como produtos o ceto-ácido **47d** (produto de hidrólise seguida de descarboxilação) e o ácido carboxílico **49a** (produto de hidrólise), respectivamente. Também foram realizadas reações testes dos intermediários alquilados **40a** e **41a** com *N*-butilamina em etanol como solvente reacional, e as análises dos espectros de RMN-¹H indicam a formação dos respectivos enaminoésteres **50a** e **51a** como produtos das reações, os quais se mostraram sensíveis à purificação por coluna cromatográfica.

8. PERSPECTIVAS FUTURAS

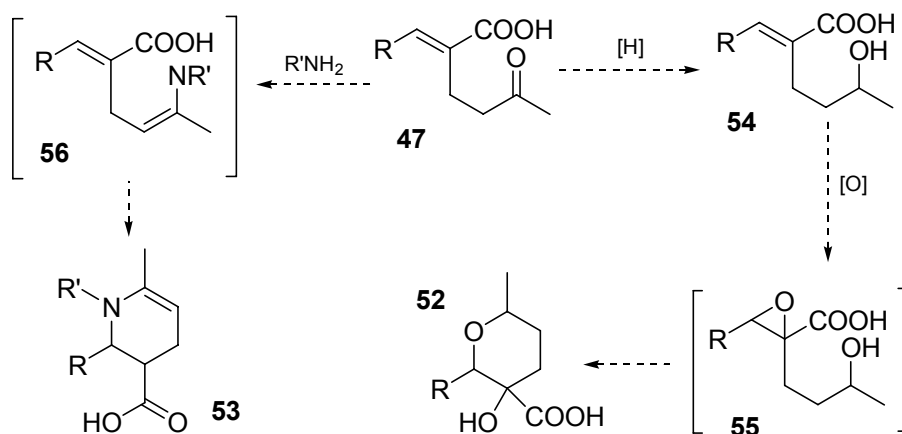
As reações de alquilação do acetoacetato de etila com os (*Z*)-2-(bromometil)-2-alcenoatos **7** forneceram como produtos reacionais compostos multifuncionalizados **40a-d** e **41a** em bons rendimentos. No entanto, pretende-se otimizar os métodos utilizados, com objetivo de aumentar ainda mais os rendimentos. Posteriormente, deverão ser desenvolvidas metodologias para a alquilação do γ -azidoacetoacetato de etila e do γ -cloroacetoacetato de etila, visando conferir uma maior funcionalização e versatilidade aos produtos obtidos.

As reações testes envolvendo os ceto-diésteres **40a-d** e **41a** mostraram-se promissoras na preparação de heterociclos. Sendo assim, estudos para otimização do método de preparação de δ -lactonas análogas a **44a** por meio de reações de redução devem ser continuados, utilizando-se outros reagentes de redução de carbonilas, como NaBH₃CN, ou ainda, métodos biocatalíticos para redução assimétrica, como a utilização de fermento de pão,^{47,48} caldo de cana⁴⁹ ou cenoura.⁵⁰

Também devem ser continuados os estudos para otimização do método de obtenção dos enaminoésteres, por meio da reação dos produtos alquilados **40a-d** e **41a** com diferentes aminas sob irradiação de microondas,⁵¹ ou com sais de amônio sob catálise heterogênea.⁵²

Além disso, pretende-se desenvolver métodos para a ciclização intramolecular dos enaminoésteres obtidos visando a formação de δ -lactamas.

Poderão ser desenvolvidos ainda, estudos utilizando os produtos das reações de hidrólise e descarboxilação, como o ceto-ácido **47** em reações buscando a obtenção de heterociclos. Uma possibilidade é a redução da carbonila da cetona, seguida de epoxidação,⁵³ objetivando a formação de derivados de carboidratos análogos ao hidroxiácido **52**. Paralelamente, poderão ser efetuados estudos utilizando o ceto-ácido **47d** em reações com aminas primárias objetivando a formação de tetrahidropiridinas análogas a **53** (Esquema 22).



Esquema 22: Esquema reacional (perspectivas futuras).

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

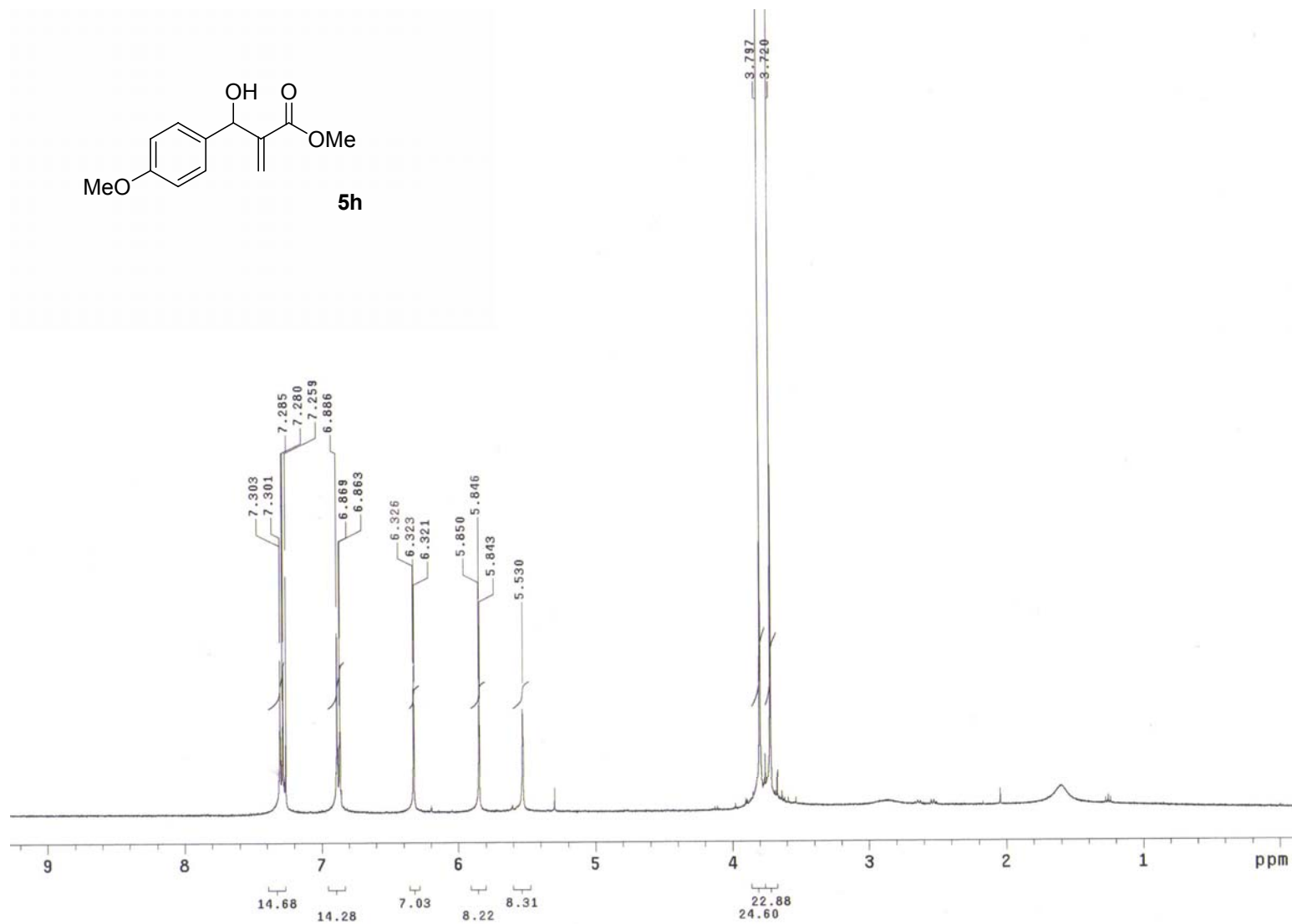
1. Mc Murry, J. Organic Chemistry, 4^o ed., vol. 1 e 2, Livros Técnicos e Científicos Ed., NY, **1997**.
2. Himo, F.; Lovell, T.; Hilgraf, R.; Rostovtsev, V. V.; Noodleman, L.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. Copper(I)-Catalyzed Synthesis of Azoles. DFT Study Predicts Unprecedented Reactivity and Intermediates; *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 210-216.
3. Sartori, G.; Ballini, R.; Bigi, F.; Bosica, G.; Maggi, R.; Righi, P. Protection (and Deprotection) of Functional Groups in Organic Synthesis by Heterogeneous Catalysis; *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 199-250.
4. Anastas, P. T.; Kirchhoff, M. M. Origins, Current Status, and Future Challenges of Green Chemistry; *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 686-694.
5. Silva, F. M.; Lacerda, P. S. B.; Jones Jr., J. Desenvolvimento Sustentável e Química Verde; *Quim. Nova* **2005**, *28*, 103-110.
6. Clark, J. H. Green chemistry: Today (and Tomorrow); *Green Chem.* **2006**, *8*, 17-21.
7. Ciganek, E. Organic Reactions, John Wiley & Sons, N. Y., **1997**, vol. 51, pp. 201-350.
8. Basavaiah, D.; Rao, P. D.; Hyma, R. S. The Baylis-Hillman Reaction: A Novel Carbon-Carbon Bond Forming Reaction; *Tetrahedron* **1996**, *52*, 8001-8062.
9. Basavaiah, D.; Rao, A. J.; Satyanarayana, T. Recent Advances in the Baylis-Hillman Reaction and Applications; *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 811-891.
10. Basavaiah, D.; Rao, K. V.; Heddy, R. J. The Baylis-Hillman Reaction: a Novel Source of Attraction, Opportunities, and Challenges in Synthetic Chemistry; *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1581-1588.
11. Masson, G.; Housseman, C.; Zhu, J. The Enantioselective Morita-Baylis-Hillman Reaction and Its Aza Counterpart; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 4614-4628.
12. Singh, V.; Batra, S. Advances in the Baylis-Hillman Reaction-Assisted Synthesis of Cyclic Frameworks; *Tetrahedron* **2008**, *64*, 4511-4574.
13. Buchholz, R.; Hoffmann, H. M. R. α -Methylidene- and α -Alkylidene- β -lactams From Nonproteinogenic Amino Acids; *Helv. Chim. Acta* **1991**, *74*, 1213-1221.
14. Fernandes, L.; Bortoluzzi, A. J.; Sá, M. M. Simple Access to 2-Methylalk-2-enoates and Insect Pheromones by Zinc-Promoted Reduction of Baylis-Hillman-Derived Allylic Bromides; *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9983-9989.
15. Foucaud, A.; Gruiec, A. Reactivity of Silica Gel Supported Cooper(II) Bromide. Regioselective Synthesis of Allylic Bromides; *New J. Chem.* **1991**, *15*, 943-947.
16. Das, B.; Banerjee, J.; Ravindranath, N. A Simple and Facile Stereoselective Synthesis of (Z)- and (E)-Allyl Halides Catalyzed by Silica Supported Sodium Hydrogen Sulfate: Factors Influencing the Yields and Stereochemistry of Allyl Halides; *Tetrahedron* **2004**, *60*, 8357-8361.
17. Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Madan, C. Montmorillonite Clay-Catalyzed Stereoselective Syntheses of Aryl-Substituted (E)- and (Z)-Allyl Iodides and Bromides; *New J. Chem.* **2001**, *25*, 1114-1117.
18. Roush, W. R.; Brown, B. B. A Highly Diastereo- and Enantioselective Synthesis of the Top Half of Kijanolide; *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2151-2161.
19. Ravichandran, S. Facile Stereoselective Synthesis of (E)- and (Z)-Allyl Bromides from the Baylis-Hillman Adducts Using MgBr₂; *Synthetic Commun.* **2001**, *31*, 2059-2062.
20. Das, B.; Venkateswarlu, K.; Krishnaiah, M.; Holla, H.; Majhi, A. A Rapid and Efficient Stereoselective Synthesis of (Z)- and (E)-Allyl Bromides from Baylis-Hillman Adducts Using Bromo(dimethyl)sulfonium Bromides; *Helv. Chim. Acta* **2006**, *89*, 1417-1421.
21. Sá, M. M.; Ramos, M. D.; Fernandes, L. Fast and Efficient Preparation of Baylis-Hillman-Derived (E)-Allylic Azides and Related Compounds in Aqueous Medium; *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11652-11656.

22. Basavaiah, D.; Bakthadoss, M.; Pandiaraju, S. A New Protocol for the Synthesis of (E)-3-Benzylidenechroman-4-ones: A Simple Synthesis of the Methyl Ether of Bonducellin; *Chem. Commun.* **1998**, 1639-1640.
23. Chen, H.-Y.; Patkar, L. N.; Ueng, S.-H.; Lin, C.-C.; Lee, A. S.-Y. Synthesis of β -Amino Esters by Regioselective Amination of Allyl Bromides with Aryl and Alkyl Amines; *Synlett* **2005**, 2035-2038.
24. Lee, K. Y.; Kim, S. C.; Kim, J. N. Regioselective Synthesis of 1-Arylnaphthalenes from *N*-Tosylaziridine Derivatives; *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 977-980.
25. Ramesh, E.; Raghunathan, R. A Facile Synthesis of Chromeno[4,3-b]pyrroles Derived from Allyl Derivatives of Baylis-Hillman Adducts Through Intramolecular 1,3-Dipolar Cycloaddition Using Ultrasonication; *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 1125-1128.
26. Bakthadoss, M.; Sivakumar, N.; Sivakumar, G.; Murugan, G. Highly Regio- and Stereoselective Synthesis of Tricyclic Frameworks Using Baylis-Hillman Derivatives; *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 820-823.
27. Sá, M. M.; Fernandes, L.; Ferreira, M.; Bortoluzzi, A. J. Synthesis of Allylic Thiocyanates and Novel 1,3-Thiazin-4-ones from 2-(Bromomethyl)alkenoates and S-Nucleophiles in Aqueous Medium; *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 1228-1232.
28. Lee, K. Y.; Seo, J.; Kim, J. N. Serendipitous Synthesis of 2-Amino-2,3-dihydrobenzofuran Derivatives Starting from Baylis-Hillman Adducts; *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 3913-3917.
29. Lee, K. Y.; Gowrisankar, S.; Lee, Y. J.; Kim, J. N. Synthesis of 2-Amino-2,3-dihydrobenzofurans and Fully Substituted Furans from Modified Baylis-Hillman Adducts; *Tetrahedron* **2006**, 62, 8798-8804.
30. Lee, K. Y.; Lee, Y. J.; Kim, J. N. Synthesis of β,γ -Disubstituted α -Methylene- γ -butyrolactams Starting from the Baylis-Hillman Adducts; *Bull. Korean Chem. Soc.* **2007**, 28, 143-146.
31. Gowrisankar, S.; Kim, K. H.; Kim, S. H.; Kim, J. N. Synthesis of 1,5-Dicarbonyl and Related Compounds from Baylis-Hillman Adducts via Pd-Mediated Decarboxylative Protonation Protocol; *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 6241-6244.
32. Avery, M. A.; Alvim-Gaston, M.; Vroman, J. A.; Wu, B.; Ager, A.; Peters, W.; Robinson, B. L.; Charman, W. Structure-Activity Relationships of the Antimalarial Agent Artemisinin. 7. Direct Modification of (+)-Artemisinin and In Vivo Antimalarial Screening of New, Potential Preclinical Antimalarial Candidates; *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 4321-4335.
33. Kim, H. M.; Hong, S. H.; Kim, M. S.; Lee, C. W.; Kang, J. S.; Lee, K.; Park, S.-K.; Han, J. W.; Lee, H. Y.; Choi, Y.; Kwon, H. J.; Han, G. Modification of Cap Group in δ -Lactam-based Histone Deacetylase (HDAC) Inhibitors; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 6234-6238.
34. Maio, W. A.; Sinishtaj, S.; Posner, G. H. Cyclopentanone Ring Expansion Leading to Functionalized δ -Lactams: Short Synthesis of Simple Sedum Alkaloids; *Org. Lett.* **2007**, 9, 2673-2676.
35. Albrecht, L.; Richter, B.; Krawczyk, H.; Jorgensen, K. A. Enantioselective Organocatalytic Approach to α -Methylene- δ -lactones and δ -Lactams; *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 8337-8343.
36. Foucaud, A.; Guemmout, F. E. Préparation D'Amines Allyliques à Partir D'Acyloxy-3-méthylène-2 Propionates de Méthyle Substitués en 3 par un Groupement Aromatique ou Hétéroaromatique; *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1989**, 403-408.
37. Nascimento, M. G.; Zanutto, S. P.; Melegari, S. P.; Fernandes, L.; Sá, M. M. Resolution of α -Methylene- β -Hydroxy Esters Catalyzed by Free and Immobilized *Pseudomonas* sp. Lipase; *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 3111-3115.
38. Yu, C.; Liu, B.; Hu, L. Efficient Baylis-Hillman Reaction Using Stoichiometric Base Catalyst and an Aqueous Medium; *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 5413-5418.
39. Tang, C.; Cai, J.; Zhou, Z.; Zhao, G. Dramatic Rate Acceleration of the Baylis-Hillman Reaction in Homogeneous Medium in the Presence of Water; *Org. Lett.* **2002**, 4, 4723-4725.

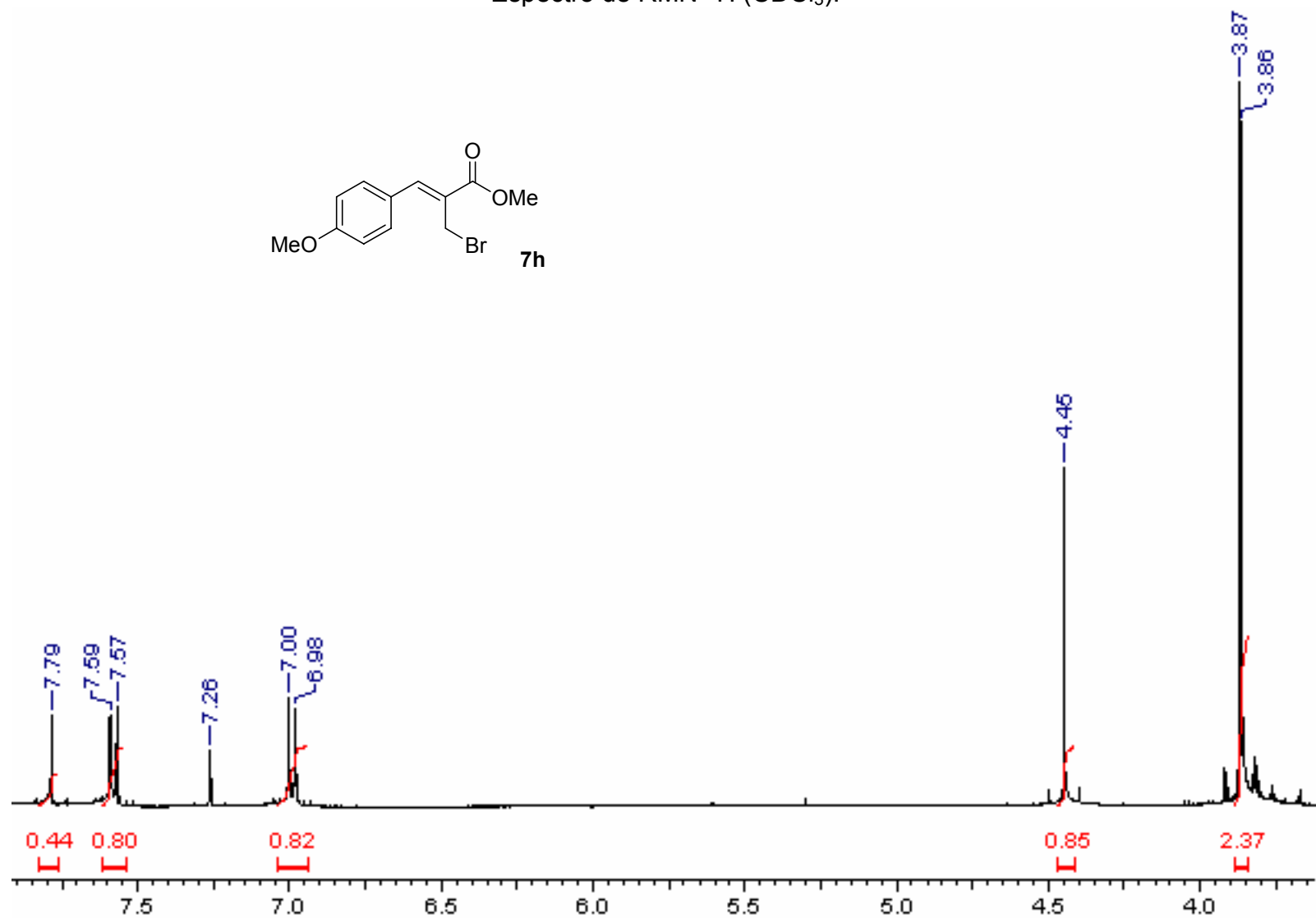
40. Coelho, F.; Almeida, W. P.; Veronese, D.; Mateus, C. R.; Lopes, E. C. S.; Rossi, R. C.; Silveira, G. P. C.; Pavam, C. H. Ultrasound in Baylis-Hillman Reactions with Aliphatic and Aromatic Aldehydes: Scope and Limitations; *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7437-7447.
41. Das, B.; Majhi, A.; Banerjee, J.; Chowdhury, N. A Convenient Highly Stereoselective Synthesis of Allyl Amides from Baylis-Hillman Adducts Using Amberlyst-15 as a Heterogeneous Reusable Catalyst; *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2006**, *260*, 32-34.
42. Hoen, R.; Tiemersma-Wegman, T.; Procuranti, B.; Lefort, L.; de Vries, J. G.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. Enantioselective Synthesis of β^2 -Amino Acids Using Rhodium-Catalyzed Hydrogenation; *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 267-275.
43. Lee, K. Y.; Kim, T. H.; Kim, J. N. Facile Synthesis of Baylis-Hillman Adducts Bearing the Carbamate or Amide Functional Group at the Secondary Position; *Bull. Korean Chem. Soc.* **2004**, *25*, 1966-1968.
44. Ciclosi, M.; Fava, C.; Galeazzi, R.; Orena, M.; Sepulveda-Arques, J. Synthesis of Unsaturated β -Amino Acid Derivatives from Carbamates of the Baylis-Hillman Products; *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2199-2202.
45. Kim, S. H.; Kim, K. H.; Kim, H. S.; Kim, J. N. Regioselective Synthesis of 1,2,4,5-Tetrasubstituted Pyridines from Baylis-Hillman Adducts via Consecutive [3+2+1] Annulation Protocol; *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1948-1951.
46. Madapa, S.; Singh, V.; Batra, S. An Alternate Approach to Quinoline Architecture via Baylis-Hillman Chemistry: SnCl_2 -Mediated Tandem Reaction Toward Synthesis of 4-(Substituted Vinyl)-Quinolines; *Tetrahedron* **2006**, *62*, 8740-8747.
47. Rodrigues, J. A. R.; Moran, P. J. S. Reduções Enantiosseletivas de Cetonas Utilizando-se Fermento de Pão; *Quim. Nova* **2001**, *28*, 893-897.
48. Albuquerque, P. M.; Witt, M. A.; Stambuk, B. U.; Nascimento, M. G. Influence of Sugars on Enantioselective Reduction Using *Saccharomyces Cerevisiae* in Organic Solvent; *Process Biochem.* **2007**, *42*, 141-147.
49. Assunção, J. C. C.; Machado, L. L.; Lemos, T. L. G.; Cordell, G. A.; Monte, F. G. Q. Sugar Cane Juice for the Bioreduction of Carbonil Compounds; *J. Mol. Catal. B: Enzym.* **2008**, *52-53*, 194-198.
50. Yadav, J. S.; Nanda, S.; Reddy, P. T.; Rao, A. B. Efficient Enantioselective Reduction of Ketones with *Daucus carota* Root; *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3900-3903.
51. Andrade, C. K. Z.; Barreto, A. F. S.; Silva, W. A. Microwave Assisted Solvent-, Support- and Catalyst-free Synthesis of Enaminones; *Arkivoc* **2008**, *xii*, 226-232.
52. Braibante, H. T. S.; Braibante, M. E. F.; Rosso, G. B.; Oriques, D. A. Preparation of β -Enamino Carbonylic Compounds using Microwave Radiation/K-10; *J. Braz. Chem. Soc.* **2007**, *14*, 994-997.
53. Corey, P. F.; Ward, F. E. Buffered Potassium Peroxymonosulfate-Acetone Epoxidation of α,β -Unsaturated Acids; *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1925-1926.

10. Anexos

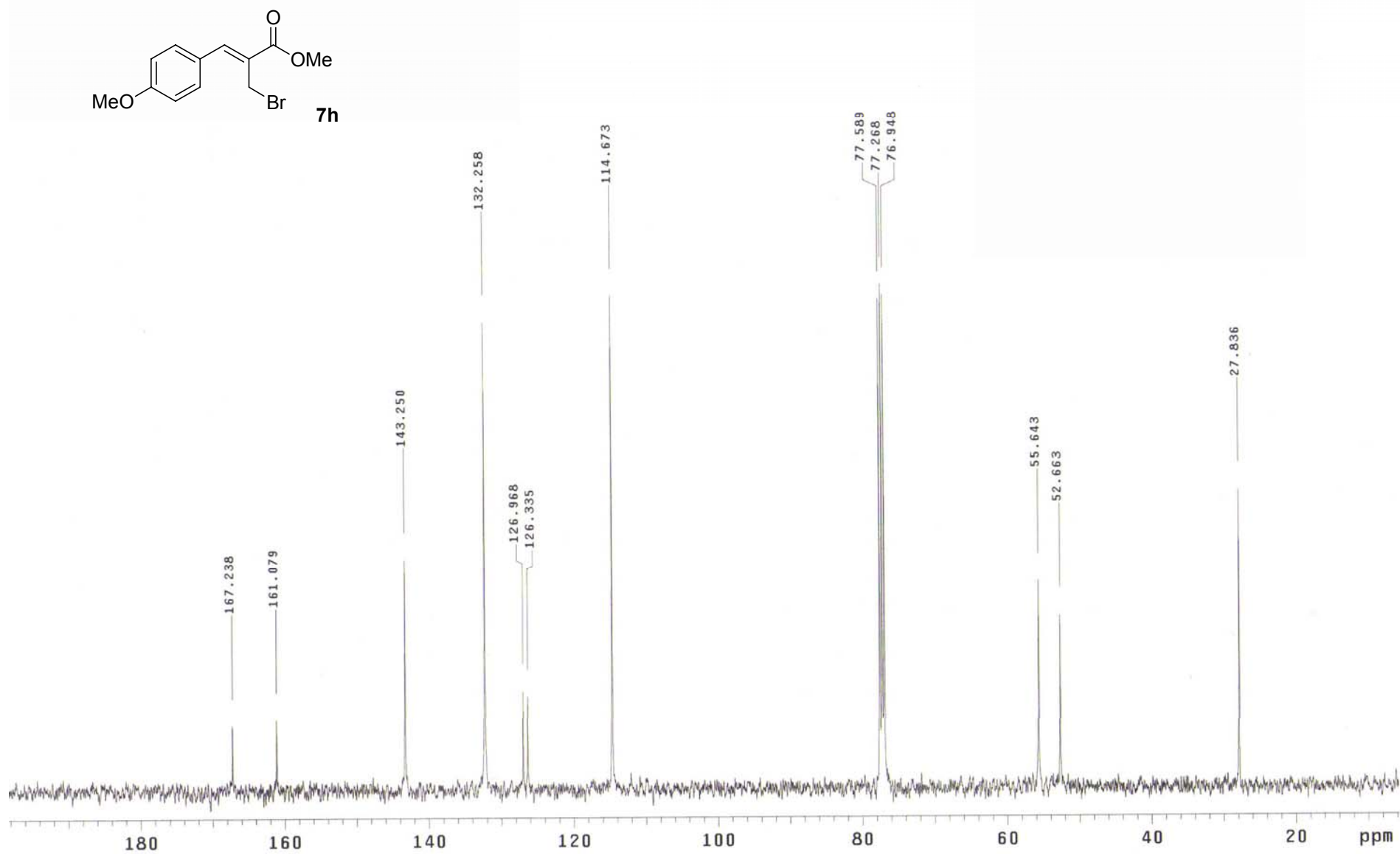
Espectro de RMN- ^1H (CDCl_3).

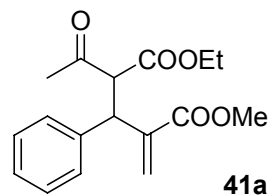


Espectro de RMN- ^1H (CDCl_3).

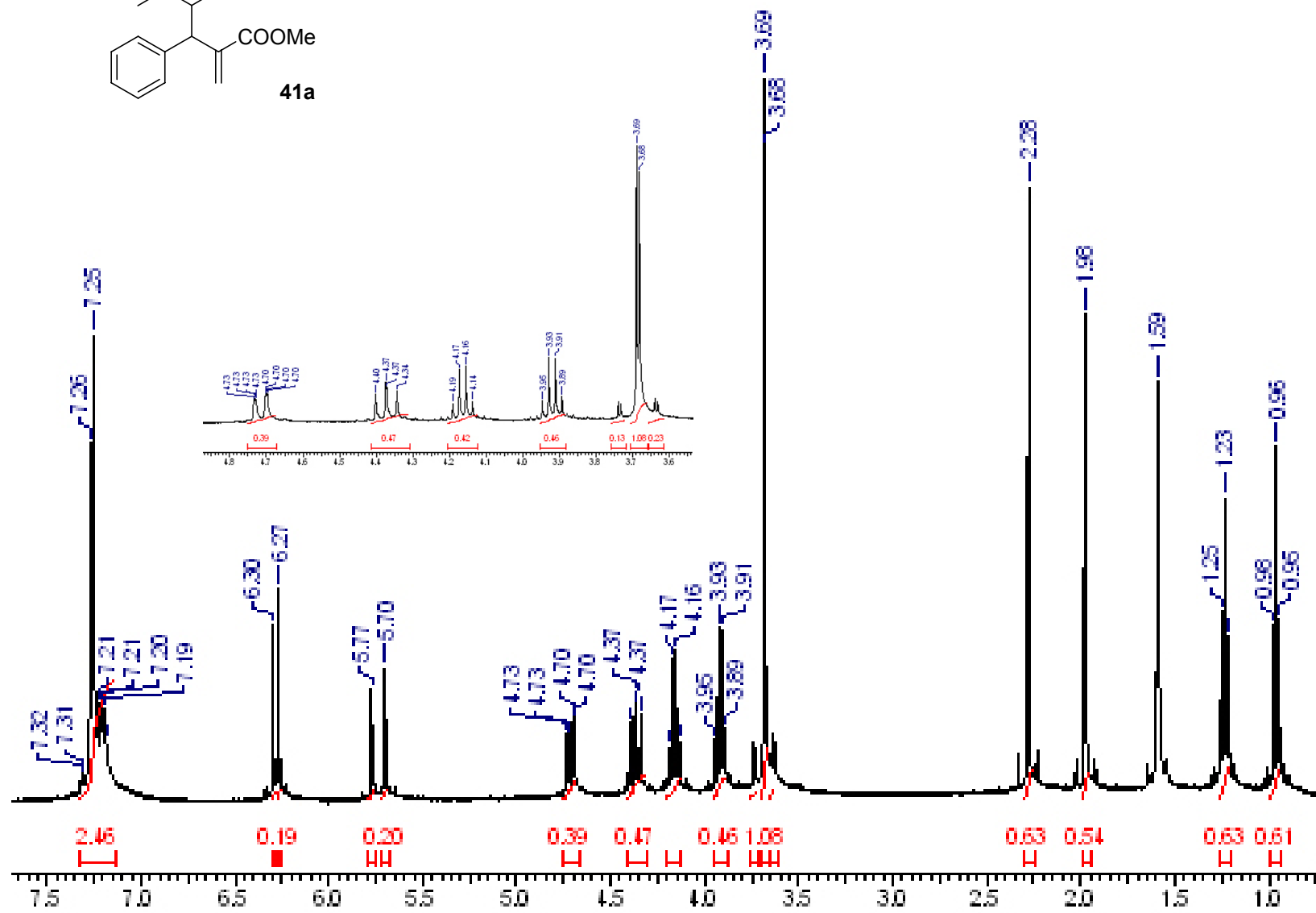


Espectro de RMN- ^{13}C (CDCl_3).

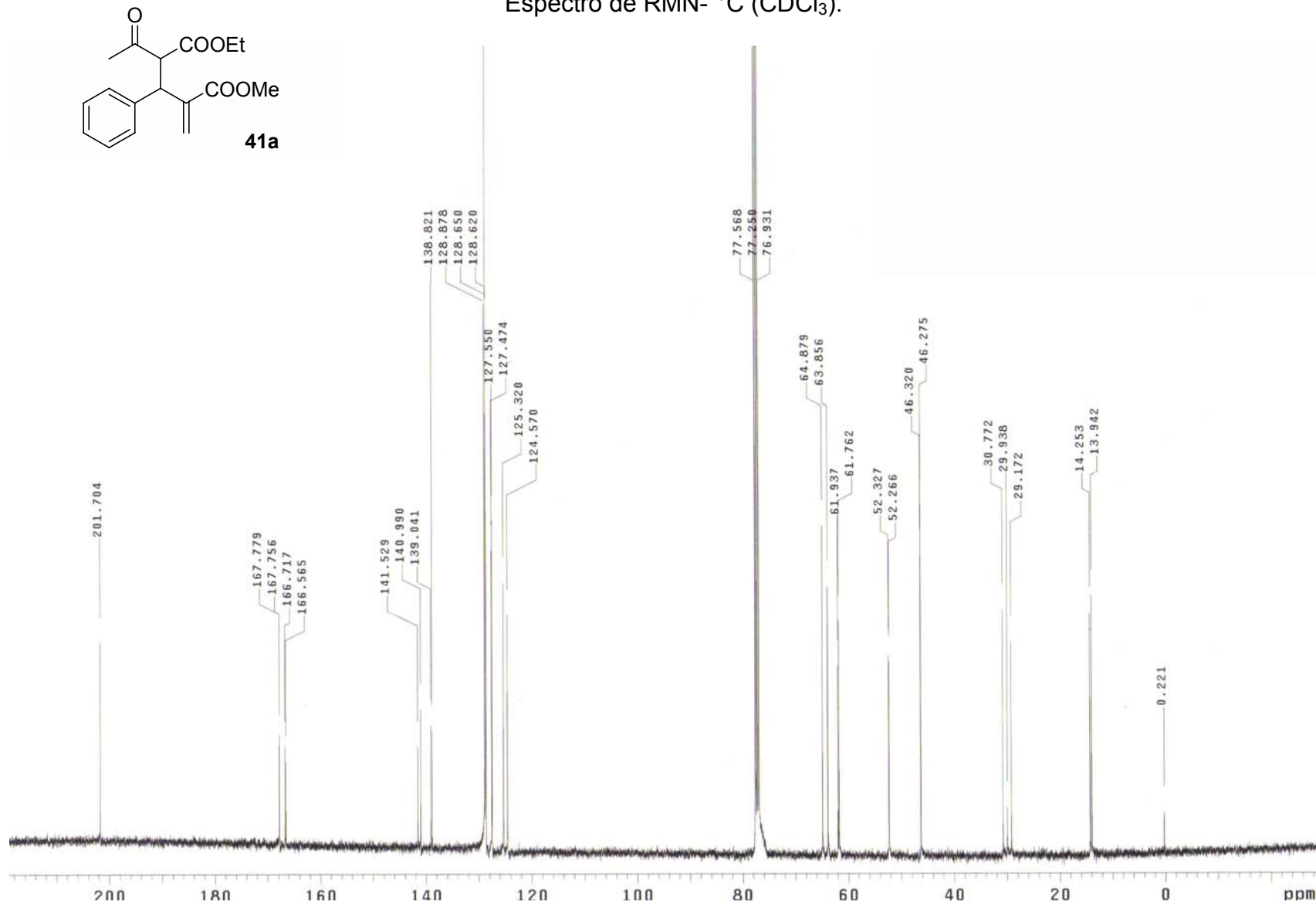




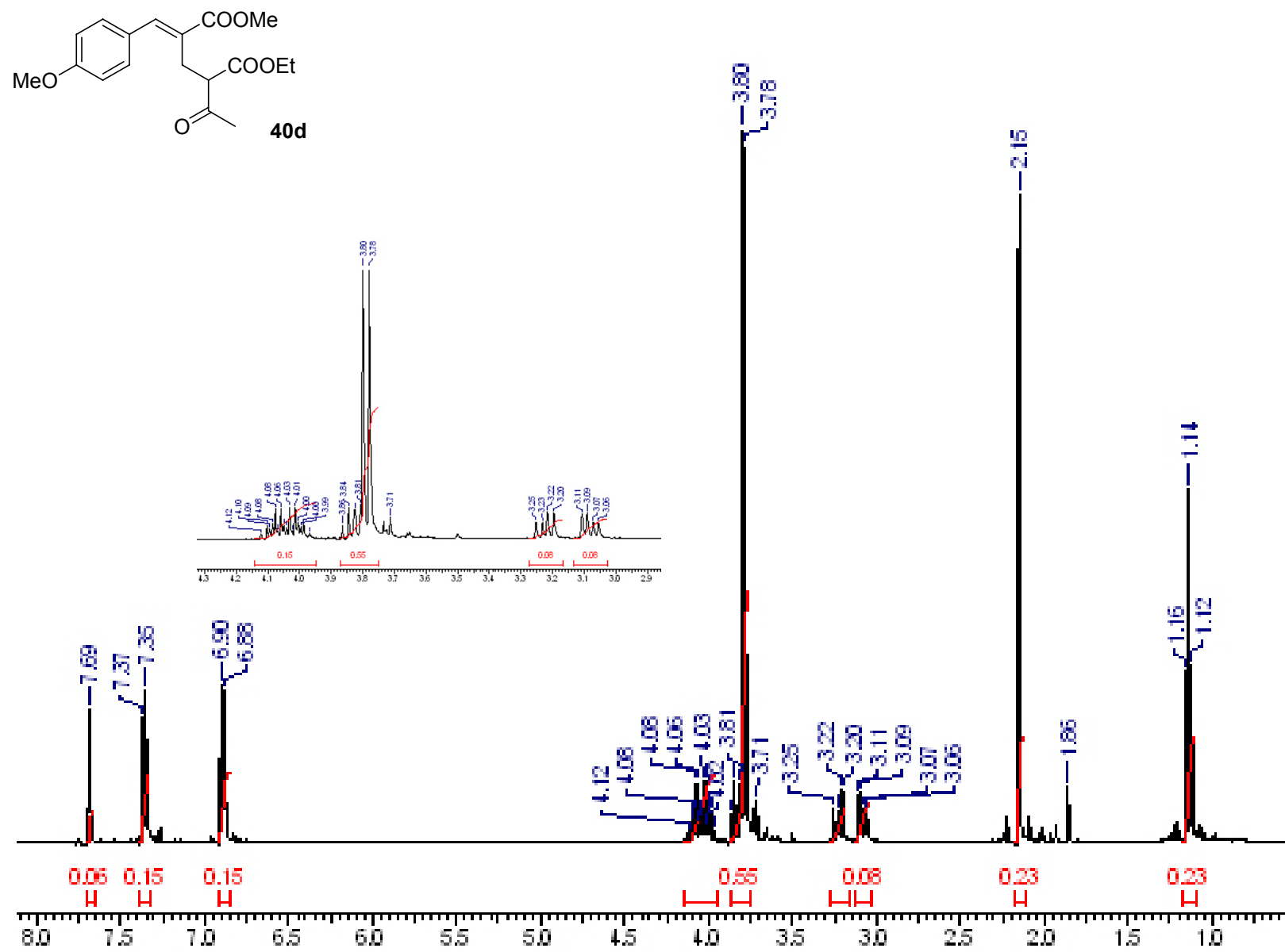
Espectro de RMN-¹H (CDCl₃).



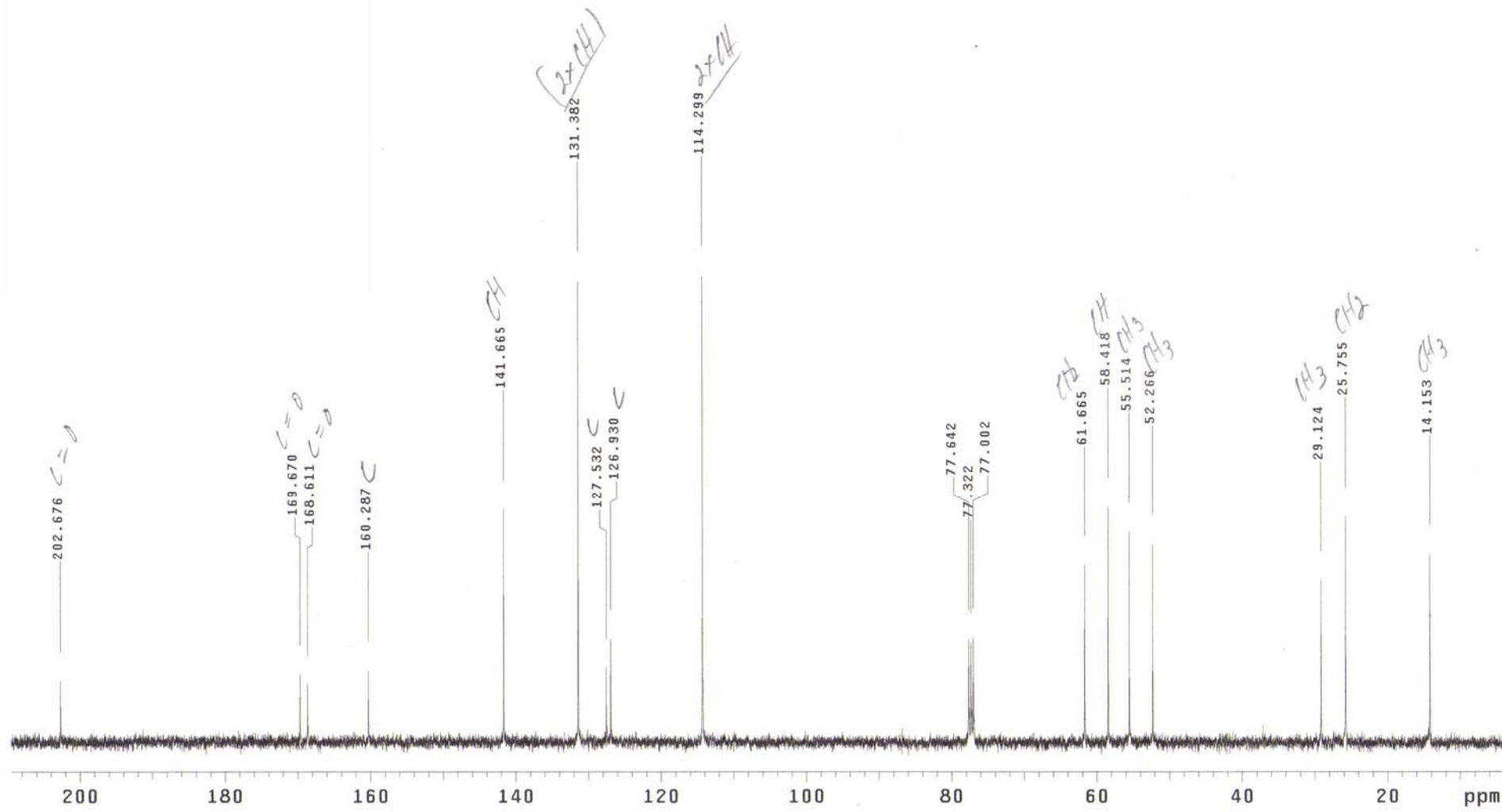
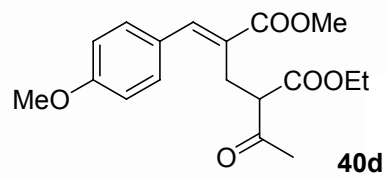
Espectro de RMN- ^{13}C (CDCl_3).



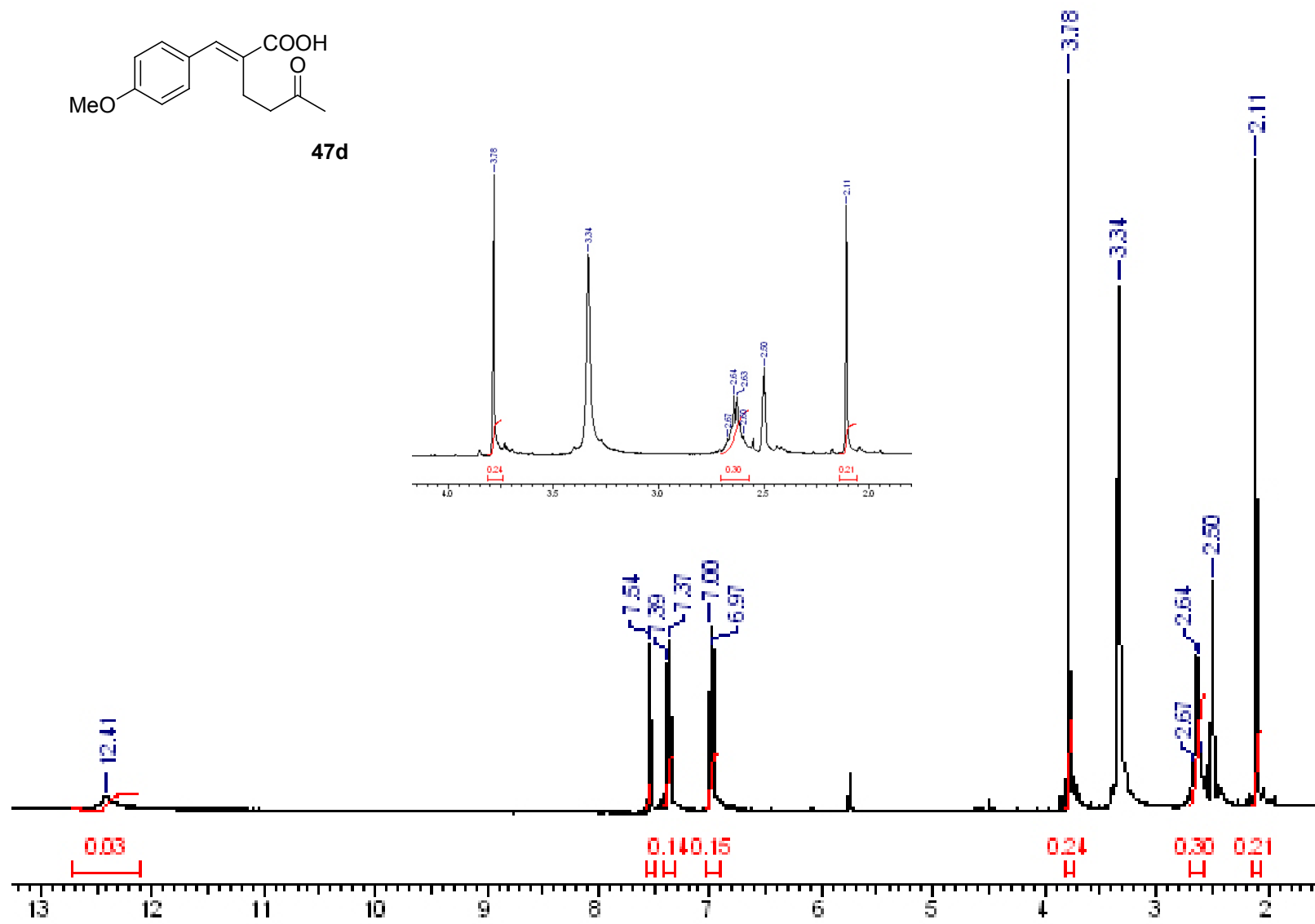
Espectro de RMN- ^1H (CDCl_3).

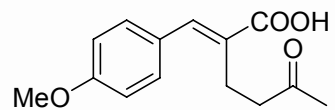


Espectro de RMN- ^{13}C (CDCl_3).



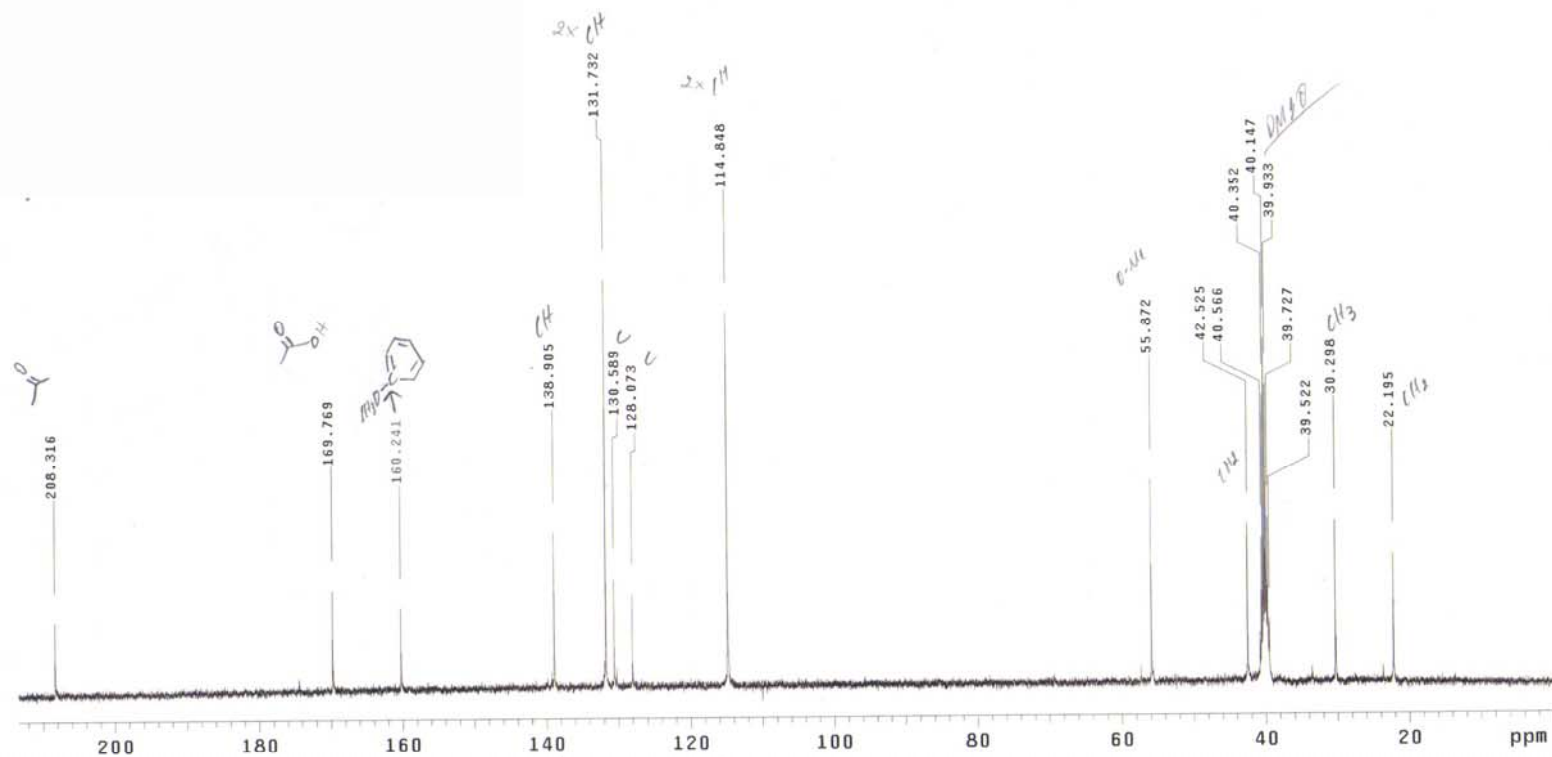
Espectro de RMN- ^1H (d_6 -DMSO).

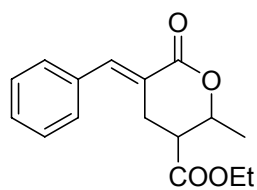




47d

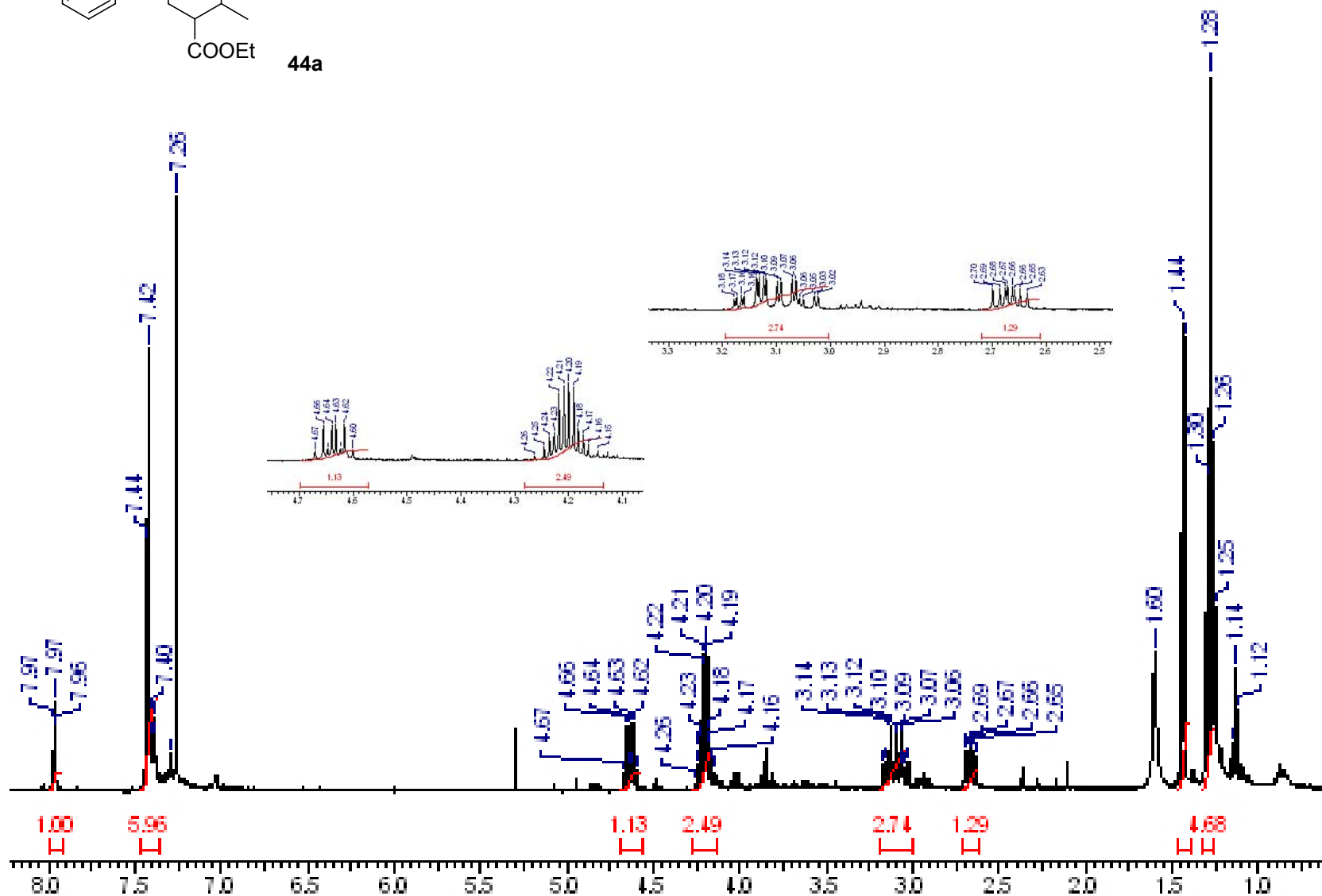
Espectro de RMN-¹³C (d₆-DMSO).



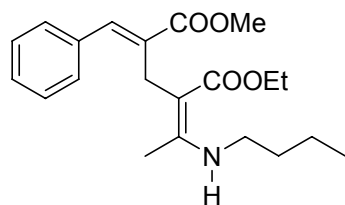


44a

Espectro de RMN- ^1H (CDCl_3).



Espectro de RMN- ^1H (CDCl_3).



50a

